

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**MARIANA LOPES TEIXEIRA**

**INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS  
HIPERVALENTES DE TELÚRIO EM MEIO ORGÂNICO-AQUOSO  
EMPREGANDO RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE  $^{125}\text{Te}$**

**CURITIBA  
2017**

MARIANA LOPES TEIXEIRA

**INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS  
HIPERVALENTES DE TELÚRIO EM MEIO ORGÂNICO-AQUOSO  
EMPREGANDO RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE  $^{125}\text{Te}$**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Leandro Piovan

**CURITIBA  
2017**

---

T266i

Teixeira, Mariana Lopes

Investigação da estabilidade química de compostos orgânicos hipervalentes de telúrio em meio orgânico-aquoso empregando ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^{125}\text{Te}$  / Mariana Lopes Teixeira. – Curitiba, 2017.

107 f. : il. color. ; 30 cm.

Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2017.

Orientador: Leandro Piovan .

Bibliografia: p. 80-85.

1. Compostos de telúrio. 2. Hipervalência. 3. Inibidores enzimáticos. 4. Inibidores químicos. 5. Ressonância magnética nuclear. I. Universidade Federal do Paraná. II. Piovan, Leandro. III. Título.

CDD: 547.0877

---

TERMO DE APROVAÇÃO

**INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DE COMPOSTOS  
ORGÂNICOS HIPERVALENTES DE TELÚRIO EM MEIO ORGÂNICO-  
AQUOSO EMPREGANDO RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR  
(RMN) DE  $^{125}\text{Te}$**

por


**MARIANA LOPES TEIXEIRA**


Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de

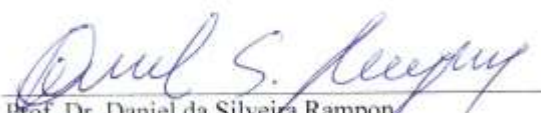
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química,

pela Comissão Examinadora composta por:

Orientador:

  
Prof. Dr. Leandro Piovan  
Dep. de Química – UFPR

  
Prof. Dr. Diogo Montes Vidal  
Dep. de Química – UFMG

  
Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon  
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 11 de maio de 2017.

*Dedico este trabalho*

*Primeiro a Deus, O grande responsável por tudo, sempre.*

*Segundo, a minha amada e querida Mãe Edilamar, por estar sempre presente em minha vida, tornando o caminho mais afável, minha grande inspiração como mulher, e também ao meu saudoso e amado Pai Wilson (in memoriam), que infelizmente não pode estar presente, mas deixou-me a responsabilidade do seu legado em representar sua grandeza como ser humano em vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

### ***A Deus...***

Deus, eu quero te agradecer por tudo que O Senhor fez e tem feito por mim durante todos esses anos. Muito obrigada Senhor, por orientar-me em Seu caminho todas as vezes em que eu achei o fardo pesado demais, e a encher-me o coração de amor e vontade de vencer, trazendo-me sempre a facilidade onde havia dificuldade. Agradeço pelas pessoas, em especial meus pais, caminhos e oportunidades que o Senhor me concedeu, através de sua bondade e misericórdia infinitas, pois me fizeram chegar até aqui e querer ir além. Allah, muito obrigada por mais essa conquista!!! الحمد لله رب العالمين

### ***Aos Familiares...***

Aos meu pais, Edilamar e Wilson, por estarem sempre ao meu lado me ensinando a lidar com as adversidades da vida, porém com muito amor e carinho. Mãe, há exatos 25 anos atrás você deixou de realizar seu sonho de fazer uma faculdade, uma faculdade que há muito era almejada e esperada, por descobrir que na mesma época me carregava em seu ventre, e sendo assim decidiu priorizar a minha criação e a nossa convivência. Eu te agradeço por essa e todas as renúncias que você fez e faz por mim, eu espero ter te honrado com mais essa vitória, e te fazer sempre muito feliz. Muito obrigada por tudo sempre, e principalmente por cada oração que fizestes por mim. Eu tenho muito orgulho de você “Mamis Poderosa”, tu és essencial na minha vida e eu te amo muito, mas muito mesmo. Pai, “Quem dera se por um descuido, Deus pudesse te trazer de volta, nem que fosse por um segundo”. Infelizmente tu não estás mais fisicamente comigo, porém, tua passagem pela minha vida pôde me ensinar o que carregarei dentro de mim para sempre. Papito, tua integridade, sabedoria, inteligência, bondade sempre foram seus maiores exemplos, muito obrigada por todo amor que me destes, por todo cuidado comigo e com a mãe e por ser o nosso herói.... Meu paizinho querido por onde você passou, deixastes amor e, espero que de onde você esteja saiba que tenho tentado te orgulhar sempre, te carregue comigo em meu coração, eu te amo muito. Meus pais, faltam-me as palavras para lhes agradecer, mas saibam que eu sou uma pessoa muito feliz por Deus ter me concedido a honra de ser fruto desse amor, amo vocês incondicionalmente.

À minha avó Nadir por toda sua ajuda emocional e financeira como também sua sapiência ao me ensinar a ser mais “moderninha” rsrs. Tios e tias, vocês são aquelas pessoas que podemos escolher para contar tudo o que os pais certamente vão brigar rsrs, obrigada por esses momentos. Mais especificamente, Tia Nina, Tia Ciça, Tia Tereza, Tia Hilda, Tia Emília (in memoriam) Tio Gê, meus sinceros agradecimentos, vocês fazem parte dessa vitória, os melhores almoços de família, os melhores colos que eu precisava e os

melhores conselhos vieram de vocês, amo vocês. Acácia, você é minha prima-irmã e eu sei que posso contar com você para o que der e vier, #tamofechada#tamojunto, obrigada por todas as gordices, aventuras e afins, te amo preta! Priscila, você me ensinou o significado de amor incondicional, muito obrigada por cada mensagem perguntando como eu estava, a prima tem muito orgulho de você! Hugo Manoel, te vi nascer e hoje me orgulho de quem você se tornou, obrigada por sempre dividir comigo seus nescauzinhos e o pão de queijo. Prima Sylvia, obrigada pelo apoio de SEMPRE.

Às minhas famílias árabes o meu muito obrigada, pelo carinho, pela irmandade, por todo apoio e pelas orações. Muito obrigada família Moussa, em especial à querida e amada Moalima Ikram, pois eu sei o quanto torces por mim, obrigada pelo amor, por cada oração e palavra de incentivo, te admiro muito. Minha irmã de fé Yaman, obrigada por ser tudo aquilo que eu admiro, por cada conselho, cada riso, cada asinha de frango compartilhada no Madalosso, obrigada por ser mais que uma amiga, amo você, meu presente de Deus. Obrigada família Majid, em especial Tia Soraya, por estar ao meu lado, por acreditar em mim, por me levar para tomar café na Pantucci, sempre que o estresse tomava conta, enfim obrigada por ser tão especial, tenho muito carinho por ti.

À Jaqueline minha irmã, por ser tudo aquilo que eu sempre imaginei, quando pedia a Deus para ter em uma irmã. Você é daquelas surpresas boas que a vida traz, sabe quando tudo é compatível? Se me perguntarem, ela é sua irmã de sangue? A resposta é não, porém, se ela precisar eu dou o meu a ela.... Muito obrigada a você por cada oração, por pegar na minha mão e dizer que era possível, por me fazer acreditar que eu sempre posso ir além, por estar sempre perto, mesmo que longe, e por me dar meu mais recente presentinho, a pequenina Aisha. Você é meu exemplo de persistência e fé inabalável! Amo você!!!

*“Ohana quer dizer família. Família quer dizer nunca abandonar ou esquecer”*

*Lilo & Stitch.*

### **Aos amigos...**

Ao meu melhor amigo, meu namorado, Tiago Braga. Amor, muito obrigada por ser meu companheiro de vida, por me ajudar sempre que precisei, por me dar abraços que me acalmaram, por me aguentar nas horas de estresse e tornar os momentos difíceis mais fáceis. Agradeço a você por ser uma pessoa especial em minha vida, por estar sempre levantando o meu astral, pelo seu sorriso e por ser uma pessoa linda. Agradeço também a sua família, por me receberem de forma tão especial. Em todos os momentos, você me

ajudou a ser mais paciente e acreditar que tudo é possível... “And we found love right where we are...” Te amo muito, meu lindo!

Às minhas sisters: Marina, Julie, Chayane e Giovanna, agradeço todas vocês pela amizade linda que construímos, por todo apoio e principalmente por sempre acreditarem que eu era capaz. Dizem, que quando as amizades ultrapassam a marca de 7 anos, elas duram para sempre...é isso que eu desejo a nós, que seja sempre assim!!! Obrigada pelas risadas, pelos conselhos, pelo carinho e por mesmo que longe se fazerem presentes! É uma honra ter vocês como amigas!!!

Ao pessoal do jiu-jitsu, principalmente às guerreiras da integração, pelos momentos de descontração, pelas palavras de apoio e por me ensinarem que a força vem da mente e não dos músculos!!! Muito obrigada!!! Oss

Agradeço de coração ao Dr. José e a Dra. Débora, por me fazerem acreditar que posso sempre mais do que geralmente eu acredito, por simplificarem a dimensão dos meus problemas e me fazerem enxergar, muitas vezes, as respostas das quais eu precisava... muito obrigada!

### ***Ao pessoal da Química...***

Ao Prof. Dr. Leandro Piovan pela orientação, ensinamentos, oportunidades e pela confiança depositada. Professor, a jornada percorrida desde a graduação até agora me fez acreditar que sempre podemos melhorar, principalmente nas adversidades. Você me ensinou a ser mais independente como estudante, a ser mais forte e a acreditar no meu potencial, muito obrigada. Além de tudo isso, sabe o que é mais incrível? O professor também se permitiu a essas mudanças, de lá para cá eu posso dizer que me orgulho do orientador que tive.

Ao Prof. Dr. Alfredo por, sempre que possível, contribuir com meu trabalho, pelas inúmeras conversas sobre química, educação, economia, pelas discussões sobre mecanismos reacionais, por consertar quase todas as coisas dentro do departamento, por ensinar a arte da “gambiarra” e por me ensinar a trocar uma tomada rsrsrs. Professor, você é uma lenda e eu me sinto muito honrada pela oportunidade de aprender com você, muito obrigada!

Aos professores das disciplinas cursadas, foi de grande valia ter a oportunidade de aprender mais sobre química e sobre a pós-graduação. Muito obrigada.



Eu agradeço, e muito, ao pessoal do LaSQUE, pois atualmente como a decana do laboratório, eu posso dizer que lembro a chegada de cada um de vocês e, nesse momento nunca sabemos qual o impacto que cada pessoa terá nas nossas vidas. Hoje, posso dizer que cada pessoa que citarei a seguir foi especial à sua maneira durante a jornada percorrida nos últimos quatro anos. Clevinho, você me ensinou as primeiras regras de laboratório, foi meu tutor durante a IC e grande parte do que eu sei foi graças a sua paciência, muito obrigada. Allen, quando eu cheguei no laboratório você me recebeu muito bem, eu lembro sempre do seu sorriso e simpatia, muito obrigada por isso. Murilex, amadureci e muito com seus ensinamentos de química, conversas sobre a vida e os “puxões de orelha” rsrs muito obrigada. Ju, obrigada por cada contribuição em meu trabalho, pelos desabafos e por cada gordice compartilhada, você é um amor. Pam, você é um exemplo de garra e persistência, muito obrigada por cada ajuda e conselhos dados. Thiagão, eu levo você como exemplo de humildade, obrigada por me ensinar muita química e me ajudar sempre que precisei, inclusive a terminar minhas marmitas rsrsrs. Su, você entrou no mesmo processo seletivo que eu para o mestrado, juntas enfrentamos os mesmos desafios, obrigada por compartilhar essa jornada comigo e por cada experiência adquirida, desejo muita sorte em seu caminho. João Pedro, apesar do pouco tempo de convivência, você já conquistou minha amizade e contribuiu muito com meu trabalho, obrigada pelos conselhos, conversas, risadas, você é um doce de pessoa. Rodolfo, vulgo “Compadre Washington”, obrigada por sempre estar disposto a me ajudar quando precisei e pelas dancinhas de axé. Kelvin, você é exemplo para mim, exemplo de superação, de químico, de amigo, muito obrigada por me ajudar sempre, eu desejo a você muito sucesso. Jonas, obrigada pelas contribuições em meu trabalho e pelas conversas sobre masterchef, sempre muito produtivas rsrsrs. Aos IC’s queridos, Martha, Bruno, Matheus, Ana Júlia, Luiz Eduardo, muito obrigada pela ajuda, pelo apoio, vocês são inspiração...é emocionante ver o crescimento de todos como pessoas e futuros químicos (as) e engenheiros (as) químicos (as). Agradeço especialmente ao Luiz, Matheus e Ana que estiveram sob minha supervisão no laboratório, muito obrigada pela experiência, por me ensinarem química, por terem paciência durante a jornada, pela sede de conhecimento e pela responsabilidade, vocês são parte dessa conquista e tenho muito orgulho e carinho por cada um.

À Mara, muito obrigada por sua amizade, por todos os momentos vividos, pelo companheirismo, por segurar minha mão sempre que preciso. Saiba que você é um dos presentes que o mestrado me trouxe! Você me ensinou muita coisa, principalmente a ser

fiel a tudo aquilo que acreditamos. Muito obrigada minha querida amiga, eu amo você, te desejo tudo de mais maravilhoso, estarei sempre aqui para o que precisares!

Ao Gustavo, meu grande amigo, afinal foram muitos momentos desde a graduação até agora, em que eu pude verdadeiramente contar com você. Agradeço também a sua família, por sempre me receberem com tanto carinho. Muito obrigada por cada abraço, por cada sermão, por cada ajuda e principalmente por ser quem você é! Conte sempre comigo, meu bff preferido.

À Amanda Maciel, minha grande amiga, você é muito especial para mim, pois desde a graduação criamos laços muito sinceros de amizade. Muito obrigada, por cada palavra, pelas madrugadas a dentro de muito estudo e incentivo, pelas soluções também preparadas, enfim por ter você na minha vida.

Ao Janylson, Jany tu és uma figura, de fato! Eu te agradeço por todas as conversas sobre tudo, por casa risada, pelo incentivo e principalmente por ressaltar o quanto devemos defender nossos valores e crenças. Obrigada pela parceria de sempre.

Agradeço aos integrantes dos laboratórios dos primos ricos (Laboratório de Semioquímicos) e dos inimigos (LECOSIN), pelas dúvidas tiradas, reagentes e vidrarias emprestadas e por toda colaboração.

Agradeço ao Prof. Dr. Andersson Barison, e aos integrantes do Centro de Ressonância Magnética Nuclear da UFPR pela parceria realizada, por me receberem muito bem e me oferecerem toda a estrutura para a realização de parte desse trabalho.

Em especial, gostaria de agradecer o Leociley R. A. Menezes, Leo, você foi essencial para que esse trabalho fosse realizado, se não fosse o seu conhecimento em RMN e química, vontade de ajudar e persistência, acredito que eu não conseguiria apresentar esse trabalho da mesma maneira. Muito obrigada, pelas horas intermináveis de análise, por dividir pacotes e pacotes de bolacha e por me fazer rir das dificuldades. Meu desejo é que todas as parcerias que eu realize daqui para a frente sejam como você, afinal eu ganhei mais que um parceiro, eu ganhei um amigo. Sucesso Leo!!!

Ao Profs. Drs. Fabio Simonelli, Daniel Rampon e Diogo Montes Vidal por terem aceitado participar como avaliadores nas bancas de qualificação e defesa do mestrado, muito obrigada.

À Universidade Federal do Paraná pela estrutura oferecida, a coordenação e em especial aos hialotécnicos Paulo e Geraldo, pela dedicação em seus trabalhos e tão prontamente consertarem ou criarem as vidrarias que precisei, muitíssimo obrigada. Agradeço também ao órgão de fomento CAPES pela bolsa de mestrado concedida.

A todos que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento e realização desse projeto, muito obrigada!

## RESUMO

O telúrio é um importante elemento do grupo 16 da Tabela Periódica e as substâncias contendo este elemento têm aplicações promissoras nas áreas de química orgânica, inorgânica, de materiais e farmacologia. Uma característica importante do telúrio é a sua ampla gama de estados de oxidação (-2 a +6) o que permite a expansão do octeto de Lewis, possibilitando a síntese de espécies hipervalentes. Estes compostos têm potencial ação como inibidores enzimáticos e em aplicações terapêuticas. Além disso, a atividade biológica dos compostos de telúrio possui uma relação intrínseca com suas propriedades físico-químicas, tais como estudos de estabilidade (em meios aquosos, com variação de pH e temperatura), solubilidade em água, lipofilicidade (logP e logD) e outros. Uma ferramenta auxiliar, de grande valia, na caracterização e monitoramento de algumas dessas propriedades, é a técnica de RMN de  $^{125}\text{Te}$ , devido a sua abundância natural (6 vezes maior que o  $^{13}\text{C}$ ), baixa influência do ruído e uma ampla faixa de deslocamento químico. Neste trabalho, compostos orgânicos de telúrio hipervalentes (Te (IV)) foram sintetizados e a estabilidade química dessas espécies foram investigadas utilizando a técnica de RMN de  $^{125}\text{Te}$ . Para tanto, ensaios de estabilidade química foram realizados com variações na temperatura (25 e 37 °C) e na mistura dos solventes utilizados (água destilada/DMSO- $\text{d}_6$  e soluções tampão (pH 2; 6,5; 7,5 e 8)/DMSO- $\text{d}_6$ ). O 1-[butil(dicloro)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1a**) foi escolhido como modelo de composto hipervalente a ser estudado, sendo estável apenas em DMSO- $\text{d}_6$  nas temperaturas de 25 e 37 °C, devido a observação do sinal para essa espécie em 937 ppm no espectro de  $^{125}\text{Te}$ . Porém, em soluções aquosa e tamponada, o sinal em 937 ppm não foi observado. Por outro lado, o aparecimento de um novo sinal na região de 1256 ppm demonstrou a baixa estabilidade do composto **1a** na presença de água, independentemente do pH do meio. Uma possível explicação esse fato é a conversão da telurana **1a** em um teluróxido de estrutura análoga. Na presença de água, há a possibilidade da existência de um equilíbrio entre o teluróxido e o diidroxitelureto. Entretanto, o átomo eletronegativo na posição benzílica em **1a** permite uma interação intramolecular entre o oxigênio do grupo metoxila e o telúrio, podendo-se sugerir, com base nessas interações, a maior estabilidade do teluróxido formado. Adicionalmente, foram realizados estudos de estabilidade química com o 1-[butil(dibromo)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno, de estrutura análoga ao composto **1a**, onde observou-se a formação da mesma espécie com deslocamento químico ao redor de 1256 ppm. Portanto, demonstrou-se que as organoteluranas são estáveis apenas em DMSO- $\text{d}_6$  nas temperaturas de 25 e 37 °C, porém na presença de água, foi observada uma conversão imediata dessas espécies em um possível teluróxido, independentemente do pH utilizado. Tais observações indicam que, as atividades biológicas retratadas na literatura para organocalcogênios di-halogenados devem ser novamente investigadas em função da possibilidade de formação de uma nova espécie de telúrio.

**Palavras-chave:** telúrio, hipervalência, inibidores, propriedades físico-químicas, RMN de  $^{125}\text{Te}$

## ABSTRACT

Tellurium is an important element from group 16 of Periodic Table and its properties has promising applications in both organic and inorganic chemistry, such as materials and pharmacological science. An intrinsic characteristic of this element is its wide range of oxidation states (-2 to +6) that allows the expansion of Lewis octet rule, which gives a possibility of hypervalent species. These compounds have potential in enzymatic inhibition and therapeutic applications. The biological activity of tellurium compounds has an inner relationship with the physicochemical properties like stability studies (in aqueous media, pH variety and temperature influence), water solubility, lipophilicity (logP and logD) and others. An auxiliary instrument, of great value in both characterization and monitoring tellurium compounds is  $^{125}\text{Te}$  NMR due to high natural abundance (6-fold higher than  $^{13}\text{C}$ ), low noise and wide shift range. In this work, hypervalent tellurium organic compounds (Te(IV)) were synthesized and their stability investigated via  $^{125}\text{Te}$  NMR. The stability studies were carried out varying temperature (25 and 37 °C), and solvent (distilled water/DMSO- $\text{d}_6$  and buffer solutions (pH 2, 6.5, 7.5 and 8)/DMSO- $\text{d}_6$ ). The compound 1-[butyl(dichloro)- $\lambda^4$ -tellanyl]-2-(methoxymethyl)benzene (**1a**) was chosen as model of hypervalent compound which was stable only in DMSO- $\text{d}_6$  at both 25 and 37 °C due to the observed signal in 937 ppm in the spectrum of  $^{125}\text{Te}$ . In both aqueous and buffer solutions, the signal in 937 was not observed. On the other hand, the appearance of a new signal in the region of 1256 ppm had demonstrated the low stability of **1a** in presence of water. This behavior was observed in all water-containing assays independently of the pH. One possible reason for this observed fact is a conversion of **1a** compound in an analogue telluroxide. In presence of water, there is probability of an equilibrium between a telluroxide and a dihydroxytelluride. However, the electronegative atom at the benzylic position in **1a** allows an intramolecular interaction between oxygen atom of methoxyl group and tellurium, and it may be suggested, based on these interactions, the increased stability of the telluroxide from **1a**. In addition, stability studies of 1-[butyl(dibromo)- $\lambda^4$ -tellanyl]-2-(methoxymethyl)benzene, analogue of compound **1a**, were carried out and the formation of the same species with chemical shift around of 1256 ppm was observed. To conclude, it was demonstrated that organotelluranes are stable only in DMSO in both 25 and 37 °C, but an immediate conversion into probable telluroxide was observed in presence of water independent of the pH value. These observations indicate that the biological activities reported to dihalogenated organotelluranes must be reinvestigated in order to the possibility of forming a new species of tellurium.

**Keywords:** tellurium, hypervalence, inhibitors, physicochemical properties,  $^{125}\text{Te}$  NMR

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Tabela Periódica dos elementos químicos e o elemento telúrio em destaque.....  | 24 |
| <b>Figura 2.</b> Estrutura $\psi$ -BPT e modelo de diagrama de orbitais moleculares da ligação 3c-4e em decetos.....  | 30 |
| <b>Figura 3.</b> Estrutura Oh e modelo de diagrama de orbitais moleculares da ligação 3c-4e em dodecetos.....   | 30 |
| <b>Figura 4.</b> Ordem crescente de estabilidade de compostos orgânicos calcogenados hipervalentes.....   | 33 |
| <b>Figura 5.</b> Estruturas da L-selenocisteína e da enzima humana Glutathione Peroxidase 1.  | 34 |
| <b>Figura 6.</b> Espécies de selênio e telúrio avaliadas como antioxidante. Em destaque o pioneiro Ebselen (Y = Se), composto mais estudado com esta propriedade.....                           | 35 |
| <b>Figura 7.</b> Esquema adaptado de algumas barreiras fisiológicas encontradas pela droga após sua administração via oral.....   | 38 |
| <b>Figura 8.</b> Compostos de telúrio escolhidos para síntese e avaliação de propriedades físico-químicas.....  | 42 |
| <b>Figura 9.</b> Compostos orgânicos de telúrio sintetizados.....   | 55 |
| <b>Figura 10.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 3. Em destaque, o simpleto atribuído aos hidrogênios da metila ligada ao oxigênio benzílico..... | 57 |
| <b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 1.....   | 58 |
| <b>Figura 12.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, padrão externo: $\text{PhTeTePh}$ – 422 ppm) do composto 1.....                                    | 59 |
| <b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 1a.....  | 60 |
| <b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 1b.....  | 63 |
| <b>Figura 15.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, padrão externo: $\text{PhTeTePh}$ – 422 ppm) dos compostos 1, 1a e 1b.....                         | 64 |
| <b>Figura 16.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, padrão externo: $\text{PhTeTePh}$ – 422 ppm) do composto 1a.....  | 66 |
| <b>Figura 17.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, padrão externo: $\text{PhTeTePh}$ – 422 ppm) do composto 1b.....  | 67 |
| <b>Figura 18.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, padrão externo: $\text{PhTeTePh}$ – 422 ppm) do composto 1a e 1b em diferentes condições.....                               | 69 |
| <b>Figura 19.</b> Espectros de RMN de $^{81}\text{Br}$ (108,06 MHz) do brometo de potássio (KBr) em $\text{D}_2\text{O}$ e do composto 1b em $\text{D}_2\text{O}$ .....                         | 74 |
| <b>Figura 20.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, padrão externo: $\text{PhTeTePh}$ – 422 ppm) do composto 1b em $\text{D}_2\text{O}$ nas temperaturas de 25 °C e 37 °C ..... | 75 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 21.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, padrão externo: PhTeTePh – 422 ppm) da mistura dos compostos 1a e 1b em DMSO- $d_6$ , DMSO- $d_6$ /Tampão pH 7,5 e DMSO- $d_6$ /D $_2$ O..... | 76 |
| <b>Figura 22.</b> Espectros de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, padrão externo: PhTeTePh – 422 ppm) do composto 1b em DMSO- $d_6$ e em diferentes temperaturas.....   | 78 |
| <b>Figura 23.</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 3.....  | 87 |
| <b>Figura 24.</b> Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 3.....  | 87 |
| <b>Figura 25.</b> Espectro no IV do composto 3.....   | 88 |
| <b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 4.....   | 88 |
| <b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 4.....   | 89 |
| <b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 1.....   | 89 |
| <b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 1.....  | 90 |
| <b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1.....  | 90 |
| <b>Figura 31.</b> Espectro no IV do composto 1.....   | 91 |
| <b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 1a.....  | 91 |
| <b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 1a.....   | 92 |
| <b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1a.....   | 92 |
| <b>Figura 35.</b> Espectro no IV composto 1a.....   | 93 |
| <b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 1b.....  | 93 |
| <b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl $_3$ , TMS) do composto 1b.....   | 94 |
| <b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, CDCl $_3$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1b.....   | 94 |
| <b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1a em pH 2/25 °C.....   | 95 |
| <b>Figura 40.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1a em pH 2/37°C.....  | 95 |
| <b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1a em pH 6,5/25 °C.....   | 96 |
| <b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1a em pH 6,5/37 °C.....   | 96 |
| <b>Figura 43.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1a em pH 7,5/25 °C.....   | 97 |
| <b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta$ = 422 ppm)) do composto 1a em pH 7,5/37 °C.....   | 97 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1a em pH 8,0/25 °C.....                                | 98  |
| <b>Figura 46.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1a em pH 8,0/37 °C.....                                | 98  |
| <b>Figura 47.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 2,0/25 °C.....                                | 99  |
| <b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 2,0/37 °C.....                                | 99  |
| <b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 6,5/25 °C.....                                | 100 |
| <b>Figura 50.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 6,5/37 °C.....                                | 100 |
| <b>Figura 51.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 7,5/25 °C.....                                | 101 |
| <b>Figura 52.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 7,5/37 °C.....                                | 101 |
| <b>Figura 53.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 8,0/25 °C.....                                | 102 |
| <b>Figura 54.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em pH 8,0/37 °C.....                                | 102 |
| <b>Figura 55.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1a em água destilada/25°C.....                         | 103 |
| <b>Figura 56.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b em $\text{D}_2\text{O}$ /25°C.....                  | 103 |
| <b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) do composto 1b a 25°C.....                                       | 104 |
| <b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) da mistura de compostos 1a + 1b a 25 °C.....                       | 105 |
| <b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) da mistura de compostos 1a + 1b em $\text{D}_2\text{O}$ /25°C..... | 103 |



|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) da mistura de compostos 1a + 1b em pH 7,5/25°C..... | 106 |
| <b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh $\delta = 422$ ppm)) da mistura de compostos 1a + 1b em pH 7,5/37°C..... | 106 |
| <b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^{81}\text{Br}$ (108,06 MHz) do brometo de potássio (KBr) em $\text{D}_2\text{O}$ /25 °C.....  | 107 |
| <b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^{81}\text{Br}$ (108,06 MHz) do composto 1b em $\text{D}_2\text{O}$ /25 °C.....  | 107 |
| <b>Figura 64.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ , TMS) do composto 1b a 25°C.....   | 108 |
| <b>Figura 65.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ , TMS) do composto 1b a 25°C.....  | 108 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Compostos orgânicos de telúrio em diferentes estados de oxidação.....  | 27 |
| <b>Tabela 2.</b> Propriedades físico-químicas dos elementos da Família dos Calcogênios.....   | 32 |
| <b>Tabela 3.</b> Principais espécies de telúrio avaliadas na inibição enzimática de cisteíno proteases.....   | 36 |
| <b>Tabela 4.</b> Correlação entre os ensaios para determinação de propriedades físico-químicas e as barreiras fisiológicas encontradas em uma administração via oral do fármaco.....  | 39 |
| <b>Tabela 5.</b> Deslocamentos químicos característicos de classes e compostos orgânicos de telúrio no espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ .....   | 40 |
| <b>Tabela 6.</b> Condições reacionais do estudo de estabilidade em meio aquoso de teluranas orgânicas diclorada e dibromada.....  | 41 |
| <b>Tabela 7.</b> Condições dos ensaios de investigação da estabilidade térmica e em soluções aquosa e tamponada das teluranas 1a e 1b.....  | 52 |
| <b>Tabela 8.</b> Condições dos ensaios da estabilidade térmica da telurana 1b.....  | 52 |
| <b>Tabela 9.</b> Condições dos ensaios da estabilidade química das teluranas 1a e 1b em diferentes solventes.....   | 53 |
| <b>Tabela 10.</b> Condições dos ensaios da estabilidade química em meio aquoso das teluranas 1a e 1b, no mesmo, ensaio em diferentes solventes.....   | 54 |
| <b>Tabela 11.</b> Deslocamentos químicos (ppm) observados nos espectros de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS), $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) e $^{125}\text{Te}$ (126,2 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS) dos compostos 1, 1a e 1b..... | 62 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Esquema 1.</b> Estabilidade térmica e sensibilidade ao ar dos compostos orgânicos de telúrio.....  | 28 |
| <b>Esquema 2.</b> Rota sintética do Bis(2,2'-bifenilileno)sulfuranil Bis(tetrafluoroborato) [8-S-4(C4)] <sup>2+</sup> .....   | 33 |
| <b>Esquema 3.</b> Provável mecanismo de desativação de cisteína proteases por organoteluranas.....  | 37 |
| <b>Esquema 4.</b> RMN de <sup>125</sup> Te no estudo da estabilidade térmica de teluranas orgânicas em DMSO-d <sub>6</sub> / Sol. Tampão. <sup>a</sup> (Tris/DCI em D <sub>2</sub> O, 20 mmol L <sup>-1</sup> ); <sup>b</sup> R = rendimento determinado por RMN, utilizando como padrão interno o ácido maleico..... | 41 |
| <b>Esquema 5.</b> Síntese do composto 3.....  | 45 |
| <b>Esquema 6.</b> Síntese do composto 4.....  | 46 |
| <b>Esquema 7.</b> Síntese do composto 1.....  | 47 |
| <b>Esquema 8.</b> Síntese do composto 1a.....   | 48 |
| <b>Esquema 9.</b> Síntese do composto 1b.....   | 49 |
| <b>Esquema 10.</b> Reação de troca metal-halogênio entre o 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno e o <i>tert</i> -BuLi.....  | 56 |
| <b>Esquema 11.</b> Rota sintética utilizada para a síntese do composto 1.....   | 56 |
| <b>Esquema 12.</b> Rota sintética utilizada para a síntese do composto 1a.....  | 59 |
| <b>Esquema 13.</b> Rota sintética utilizada para a síntese do composto 1b.....  | 61 |
| <b>Esquema 14.</b> Condições dos ensaios de estabilidade química das teluranas 1a e 1b nos meios orgânico-aquoso e aquoso via RMN de <sup>125</sup> Te.....   | 68 |
| <b>Esquema 15.</b> Rota sintética utilizada para a tentativa de obtenção do 1-(butil-λ <sup>4</sup> -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno via reação de oxidação utilizando NaOH <sub>(aq)</sub> .....  | 70 |
| <b>Esquema 16.</b> Rota sintética utilizada para a tentativa de obtenção do 1-(butil-λ <sup>4</sup> -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno via reação de oxidação utilizando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....   | 71 |
| <b>Esquema 17.</b> Proposta de mecanismo da racemização de teluróxidos via formação de um diidroxitelureto aquiral.....   | 71 |
| <b>Esquema 18.</b> Impedimento da reação de hidratação do teluróxido através da interação intramolecular Te-O.....  | 72 |
| <b>Esquema 19.</b> Rota sintética utilizada para a tentativa de obtenção do 1-(butil-λ <sup>4</sup> -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno via reação de oxidação utilizando NBS.....  | 72 |
| <b>Esquema 20.</b> Mecanismo proposto para a síntese de teluróxidos a partir de teluretos utilizando NBS.....   | 73 |
| <b>Esquema 21.</b> Condição utilizada no ensaio de estabilidade química da teluranas 1b em meio aquoso via RMN de <sup>81</sup> Br.....   | 74 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 22.</b> Condições utilizadas nos ensaios de estabilidade química da mistura das teluranas 1a e 1b nos meios orgânico-aquoso e aquoso via RMN de $^{125}\text{Te}$ ..... | 75 |
| <b>Esquema 23.</b> Espécies hipotéticas de telúrio formadas a partir da substituição de apenas um átomo de halogênios nas teluranas 1a e 1b.....                                   | 77 |
| <b>Esquema 24.</b> Rota utilizada na investigação da influência da temperatura na estabilidade química da telurana 1b em meio orgânico via RMN de $^{125}\text{Te}$ .....          | 78 |

## LISTA DE ABREVIATURAS e SÍMBOLOS UTILIZADOS

|                     |  |                                 |  |
|---------------------|--|---------------------------------|--|
| ADME                | absorção-distribuição-<br>metabolismo-excreção | P&D                             | Pesquisa e<br>Desenvolvimento                    |
| BPT                 | Bipirâmide Trigonal                            | pH                              | potencial hidrogeniônico                         |
| CCD                 | cromatografia em camada<br>delgada             | ppb                             | partes por bilhão                                |
| CDCl <sub>3</sub>   | clorofórmio deuterado                          | ppm                             | partes por milhão                                |
| DCI                 | ácido clorídrico deuterado                     | Ψ-BPT                           | pseudo-Bipirâmide Trigonal                       |
| δ                   | deslocamento químico                           | REA                             | Relação Estrutura-Atividade                      |
| DMF                 | dimetilformamida                               | RMN                             | Ressonância Magnética<br>Nuclear                 |
| DMSO-d <sub>6</sub> | sulfóxido de dimetila<br>deuterado             | RMN de <sup>13</sup> C          | Ressonância Magnética<br>Nuclear de Carbono-13   |
| ESI                 | “eléctron-spray”                               | RMN de <sup>1</sup> H           | Ressonância Magnética<br>Nuclear de Hidrogênio-1 |
| eV                  | elétron-volts                                  | RMN de <sup>125</sup> Te        | Ressonância Magnética<br>Nuclear de Telúrio-125  |
| GPx                 | Glutathione Peroxidase                         | sec-Buli                        | sec- butillítio                                  |
| Hz                  | Hertz  | S <sub>N</sub> 2                | substituição nucleofílica de<br>segunda ordem    |
| IVTF                | Infravermelho com<br>Transformata de Fourier   | SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | cloreto de sulfurila                             |
| <sup>n</sup> J      | constante de acoplamento                       | t.a.                            | temperatura ambiente                             |
| ka                  | constante de acidez                            | terc-Buli                       | terc-butillítio                                  |
| Log D               | coeficiente de distribuição                    | THF                             | tetraidrofurano                                  |
| Log P               | coeficiente de partição                        | TMS                             | tetrametilsilano                                 |
| <i>n</i> -BuLi      | <i>n</i> -butillítio                           | Tris                            | tris(hidroximetil)<br>aminometano                |
| NBS                 | <i>N</i> -Bromosuccinimida                     | UV                              | Ultra-violeta                                    |
| NCS                 | <i>N</i> -Clorosuccinimida                     | 2c-2e                           | dois centros-dois elétrons                       |
| Oh                  | octaédrica                                     | 3c-4e                           | três centros-quatro elétrons                     |
| OM                  | orbital molecular                              |                                 |  |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>24</b> |
| 1.1 A DESCOBERTA DO ELEMENTO TELÚRIO E SEUS AVANÇOS .....  | 24        |
| 1.2 COMPOSTOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO .....   | 25        |
| 1.3 COMPOSTOS ORGÂNICOS HIPERVALENTES .....  | 28        |
| 1.3.1 Conceito de Hipervalência .....  | 28        |
| 1.3.2 Hipervalência em Organocalcogênios.....  | 31        |
| 1.4 RELEVÂNCIA BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO .....  | 34        |
| 1.4.1 Espécies Hipervalentes de Telúrio como Inibidores de Proteases .....   | 35        |
| 1.4.2 Relação entre Estrutura-Propriedades Físico Químicas de Compostos Candidatos a Fármacos.....   | 37        |
| 1.5 INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS HIPERVALENTES VIA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE <sup>125</sup> TE.....            | 39        |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>  | <b>43</b> |
| 2.1 OBJETIVO GERAL .....   | 43        |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....  | 43        |
| <b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>  | <b>44</b> |
| 3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS .....   | 44        |
| 3.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....   | 45        |
| 3.2.1 Obtenção dos compostos de interesse .....  | 45        |
| 3.2.2 Ensaios de Estabilidade .....  | 51        |
| <b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>   | <b>55</b> |
| 4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE TELÚRIO .....   | 55        |
| 4.1.1 Síntese do 1-(butiltelanil)-2-(metoximetil)benzeno (1).....  | 56        |
| 4.1.2 Síntese da 1-[butil(dicloro)- λ <sup>4</sup> -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (1a) .....   | 59        |
| 4.1.3 Síntese da 1-[butil(dibromo)- λ <sup>4</sup> -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (1b) .....   | 61        |
| 4.2 INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DOS COMPOSTOS DE TELÚRIO 64   |           |
| 4.2.1 Influência da variação do pH e da temperatura.....   | 65        |
| 4.2.2 Tentativa de síntese do 1-(butil- λ <sup>4</sup> -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno (1c).....   | 70        |
| 4.2.3 Estudo da estabilidade química das teluranas 1a e 1b em meios orgânico-aquoso e aquoso via RMN de <sup>81</sup> Br e RMN de <sup>125</sup> Te..... | 73        |
| 4.2.4 Influência da temperatura na estabilidade química .....  | 77        |
| <b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>  | <b>79</b> |
| <b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>   | <b>81</b> |
| <b>7. ANEXOS.....</b>  | <b>87</b> |
| 7.1 ANEXO 1 – ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 3 .....   | 87        |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 7.2  | ANEXO 2 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 4 .....   | 88  |
| 7.3  | ANEXO 3 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1 .....   | 89  |
| 7.4  | ANEXO 4 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1A.....   | 91  |
| 7.5  | ANEXO 5 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1B.....   | 93  |
| 7.6  | ANEXO 6 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1A NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE AQUOSA, E EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE PH E ESTABILIDADE TÉRMICA VIA RMN DE $^{125}\text{Te}$ ..... | 95  |
| 7.7  | ANEXO 7 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1B NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE AQUOSA, E EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE PH E ESTABILIDADE TÉRMICA VIA RMN DE $^{125}\text{Te}$ ..... | 99  |
| 7.8  | ANEXO 8 – ESPECTROS REFERENTES AOS COMPOSTOS 1A E 1B NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM MEIOS ORGÂNICO-AQUOSO E AQUOSO VIA RMN DE $^{125}\text{Te}$ .....              | 103 |
| 7.9  | ANEXO 9 - ESPECTROS REFERENTES A MISTURA DE 1A + 1B NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM MEIOS ORGÂNICO-AQUOSO E AQUOSO VIA RMN DE $^{125}\text{Te}$ .....               | 105 |
| 7.10 | ANEXO 10 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1B NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM D <sub>2</sub> O VIA RMN DE $^{81}\text{Br}$ .....                                   | 107 |
| 7.11 | ANEXO 11 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1B NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM D <sub>2</sub> O VIA RMN DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$ .....                     | 108 |





O telúrio é considerado um dos elementos mais raros da crosta terrestre (abundância de cerca de 1 ppb), chegando a ser mais raro que o ouro e a platina (CHIVERS e LAITINEN, 2015). Ele pode ser encontrado em sua forma nativa, como dióxido de telúrio ( $\text{TeO}_2$ ), ou em minerais como o altaite ( $\text{PbTe}$ ), calaverite ( $\text{AuTe}_2$ ), coloradoite ( $\text{HgTe}$ ), ricardite ( $\text{Cu}_4\text{Te}_3$ ), silvanita ( $\text{AgAuTe}_2$ ) entre outros (LIRA, 2016).

Os Estados Unidos da América (EUA), Peru e Canadá possuem, respectivamente, as maiores reservas de telúrio, e pequenas reservas são encontradas na China, Rússia, Austrália, Alemanha e Bélgica (MERCHANT RESEARCH & CONSULTING LTD., 2013). A obtenção comercial pode se dar em lamas anódicas do refino eletrolítico de cobre, ou em poeiras de fornos de refino de chumbo (GEORGE, 2010).

Em 2012, os depósitos mundiais de telúrio contidos nas reservas de cobre foram estimados em cerca de 24.000 toneladas, sendo cerca de 15% dessa quantidade oriunda dos EUA, o que equivale a aproximadamente oito vezes o total mundial de produção anual. A principal aplicação industrial do telúrio é na metalurgia, onde é utilizado em de ligas de ferro e aço, representando cerca de 50% do volume de produção anual de telúrio (GOLDFARB, 2015).

Atualmente, as propriedades químicas e biológicas dos compostos de telúrio vêm ganhando destaque nas áreas de química orgânica, inorgânica bem como na ciência de novas tecnologias e farmacológica. O desenvolvimento de compostos precursores ou auxiliares em síntese (PRINCIVAL *et al.*, 2015), ou que apresentem alguma atividade biológica (BA *et al.*, 2010), ou que possuam aplicações na indústria eletrônica (IBERS, 2009) e na ciência de materiais (WACHTER, 2004), englobam as pesquisas realizadas com os compostos de telúrio nessas grandes áreas.

## 1.2 COMPOSTOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO

A síntese do primeiro composto de telúrio, o telureto de dietila ( $\text{Et}_2\text{Te}$ ), foi realizada por Friedrich Wöhler em 1840. Wöhler descreveu em seus trabalhos algumas características por ele observadas sobre esse composto, e os comentários relatando o odor altamente repulsivo e persistente do composto foram fortemente desencorajadores (COMASSETO, 2010). Tanto que, tais descrições acerca das propriedades físicas e organolépticas desagradáveis apresentadas pelos compostos de telúrio, encontradas na literatura, foram por muitos anos relacionadas a uma possível toxicidade que esses compostos pudessem apresentar, e esse fato causou um período de latência no desenvolvimento da química do telúrio.

Somente em 1955, o primeiro trabalho consistente envolvendo a química dos compostos orgânicos de telúrio foi realizado por Rheinboldt, e publicado como parte de um capítulo no *Houben-Weyl*. Dessa maneira, Rheinboldt (1955) e seu grupo de pesquisa foram os pioneiros no estudo de uma classe compostos de organo-telúrio, estabelecendo algumas propriedades físico-químicas, até então desconhecidas, desses compostos.

Vale ressaltar que, o *Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie* foi elaborado em 1909 pelos químicos alemães Theodor Weyl e Josef Houben, e pode ser considerado um trabalho de referência aos químicos orgânicos sintéticos. Tais pesquisadores foram os pioneiros na avaliação da química orgânica experimental em sua forma mais abrangente, acrescentando em seus *handbooks* diversas metodologias sintéticas bem como informações do contexto reacional, o que permitiu aos químicos orgânicos experimentais ampliarem seus escopos da aplicabilidade de diversas reações e reagentes químicos (HOPF e de HERNANDEZ, 2009; THIEME CHEMISTRY, 2017). A união entre os resultados publicados em revistas, livros e patentes e o trabalho colaborativo de químicos de renome mundial, fizeram com que a coletânea de livros *Houben-Weyl* se tornasse um sucesso nos últimos 100 anos (THIEME CHEMISTRY, 2017).

Entre os anos de 1950 e 1960, Petragani, o último aluno do grupo de pesquisa de Rheinboldt, dedicou seus estudos à investigação da reatividade de compostos inorgânicos e orgânicos de telúrio (COMASSETO, 2010). O trabalho realizado por Petragani foi responsável pelo avanço da química do telúrio nas últimas décadas, sendo que algumas das propriedades físico-químicas relatadas, tais como: a instabilidade à luz e o odor desagradável, deram suporte ao desenvolvimento de novas metodologias de síntese de moléculas inéditas contendo o elemento telúrio (PETRAGNANI e STEFANI, 2007). Estudos sobre a toxicidade e atividade biológica desses compostos também permitiram aos químicos manusear os compostos de telúrio com maior conhecimento e segurança.

O telúrio possui duas características principais e intrínsecas ao elemento, que são a possibilidade de uma ampla gama de estados de oxidação (-2, -1, 0, +2, +4, +5 e +6) e números de coordenação que variam de 2 a 8. Tais características permitiram a síntese de uma variedade de compostos organotelurados, inclusive os hipervalentes, por permitirem a expansão da regra do octeto de Lewis (AKIBA, 1999). Vale lembrar que, para que um composto de telúrio seja considerado orgânico, este deve apresentar pelo menos uma ligação Te-C, sendo esta uma ligação polarizada, visto que o telúrio apresenta uma eletronegatividade de Pauling de 2,1 e o carbono de 2,5 (PETRAGNANI e STEFANI, 2007). Diversas classes de compostos de organo-telúrio já são conhecidas, e as mais representativas estão listadas na **Tabela 1**.

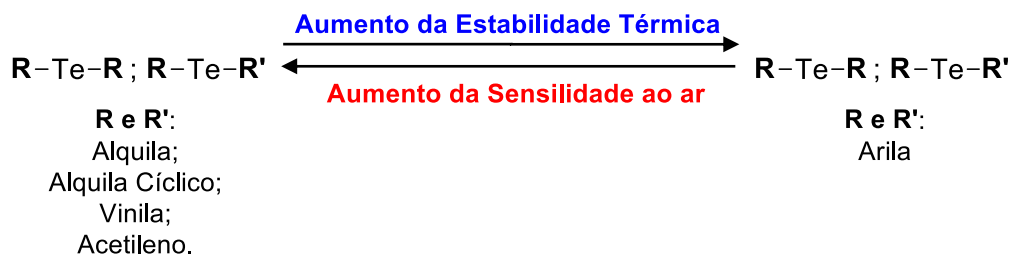
**Tabela 1.** Compostos orgânicos de telúrio em diferentes estados de oxidação.

| Classe de Compostos   |  | Estados de Oxidação |
|---|--|---------------------|
| $\begin{array}{c} - \quad + \\ \text{R}-\text{Te}-\text{M} \\ \text{Telurolato} \end{array}$  |  | -2                  |
| $\begin{array}{c} \text{R}-\text{Te}-\text{H} \\ \text{Telurol} \end{array}$  |  | -1                  |
| $\begin{array}{cc} \text{R}-\text{Te}-\text{R} & \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Te} \quad \text{Te} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{R} \end{array} \\ \text{Telureto} & \text{Ditelureto} \end{array}$   |  | +2                  |
| $\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{X} \diagdown \text{Te} \diagup \text{X} \\   \\ \text{R} \end{array} & \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R} \text{---} \text{Te} \text{---} \text{R} \\   \\ \text{R} \end{array} & \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{X} \\   \quad   \\ \text{Te} \\   \quad   \\ \text{X} \quad \text{X} \end{array} \\ \text{Telurana} & \text{Teluróxido} & \text{Trihaletos} \end{array}$ |  | +4                  |
| $\begin{array}{cc} \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{Te}-\text{R} \\    \\ \text{O} \end{array} & \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{Te}-\text{O}^- \\    \\ \text{O} \end{array} \\ \text{Telurona} & \text{Telurito} \end{array}$  |  | +6                  |

A introdução do telúrio em moléculas orgânicas pode ser feita através de duas maneiras principais, tanto em sua forma nucleofílica quanto eletrofílica, podendo ser utilizado como precursor na síntese de outros compostos de organotelúrio, como também contendo outras funções orgânicas (DEVILLANOVA e DU MONT, 2013; PRINCIVAL *et al.*, 2015). Porém, os produtos da reação de espécies eletrofílicas de telúrio com substratos orgânicos não possuem tanta aplicação em síntese orgânica, quanto os produtos derivados de espécies nucleofílicas de telúrio com os mesmos substratos (PRINCIVAL *et al.*, 2015). No entanto, a descoberta de que as espécies eletrofílicas possuem atividades biológicas relevantes, que serão citadas adiante, as tornou um alvo de estudo para possíveis aplicações terapêuticas (BA *et al.*, 2010).

Os compostos que possuem dois grupos orgânicos ligados ao elemento telúrio, os teluretos de diorganoíla, constituem a classe mais abundante de espécies orgânicas de telúrio. Algumas descrições das propriedades físico-químicas dos teluretos orgânicos de baixa massa molecular, encontradas na literatura, os trazem como sendo líquidos incolores ou amarelos e de odor altamente repulsivo e penetrante (PETRAGNANI e STEFANI, 2007). À medida que são inseridos grupamentos arila, ou há um aumento da massa molar ou do estado de oxidação, tais compostos tendem a ser sólidos com baixo ponto de fusão. Uma vantagem ao trabalhar com organoteluretos é a solubilidade que a maioria destes possui em solventes orgânicos, tais como tetraidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), éter etílico, entre outros (PETRAGNANI e STEFANI, 2007). Porém, deve-se atentar para fatores como a estabilidade térmica e a sensibilidade à luz, pois estes estão diretamente

relacionados com a porção orgânica da molécula, como por ser visto no **Esquema 1**, a seguir.



**Esquema 1.** Estabilidade térmica e sensibilidade ao ar dos compostos orgânicos de telúrio.

O conhecimento adquirido acerca do comportamento dos compostos orgânicos de telúrio, frente à reatividade e às propriedades físico-químicas, levou ao desenvolvimento de novas metodologias de síntese para a introdução do telúrio em moléculas orgânicas, a fim de aperfeiçoar o processo, evitando o odor ruim, aumentando a estabilidade e reconhecendo a toxicidade tais compostos (PETRAGNANI e STEFANI, 2007). Os teluretos orgânicos simétricos e não-simétricos, já possuem uma química bem descrita na literatura (PETRAGNANI e STEFANI, 2005; COMASSETO, 2010; PRINCIVAL *et al.*, 2015), desde a síntese desses compostos até a sua utilização como precursores em síntese orgânica, no preparo de compostos orgânicos contendo outras funcionalidades, e até mesmo com um controle da região e estereosseletividade relevantes (PETRAGNANI e STEFANI, 2007; DABDOUB *et al.*, 2010).

No entanto, o foco do presente trabalho é realizar uma abordagem para os teluretos orgânicos, direcionada à síntese e avaliação das propriedades físico-químicas de compostos orgânicos hipervalentes de telúrio, que possuem atividade biológica já descrita na literatura, como inibidores enzimáticos (ALBECK *et al.*, 1998; CUNHA, 2005; PIOVAN, 2011).

### 1.3 COMPOSTOS ORGÂNICOS HIPERVALENTES

#### 1.3.1 Conceito de Hipervalência

Na química orgânica, por muito tempo, a regra do octeto proposta pelo químico norte-americano por Gilbert Newton Lewis em 1916, foi considerada um dogma central na regência das ligações químicas (LEWIS, 1916). Somente em 1931, o químico Linus Pauling propôs o conceito de hibridização de orbitais *s* e *p* que justificou grande parte das ligações químicas realizadas por compostos orgânicos (PAULING, 1931). Porém, algumas moléculas descritas na literatura, contendo como átomo central elementos do terceiro

período em diante e pertencentes aos grupos 14 ao 17 na Tabela Periódica, não obedeciam à regra do octeto, como por exemplo:  $\text{SCl}_4$ ,  $\text{SF}_4$ ,  $\text{SF}_6$  e  $\text{I}_3^-$ , as quais foram nomeadas de “decetos” (dez elétrons na camada de valência) e “dodecetos” (doze elétrons na camada de valência), ainda necessitando de modelos adequados para a descrição das ligações (AKIBA, 1999).

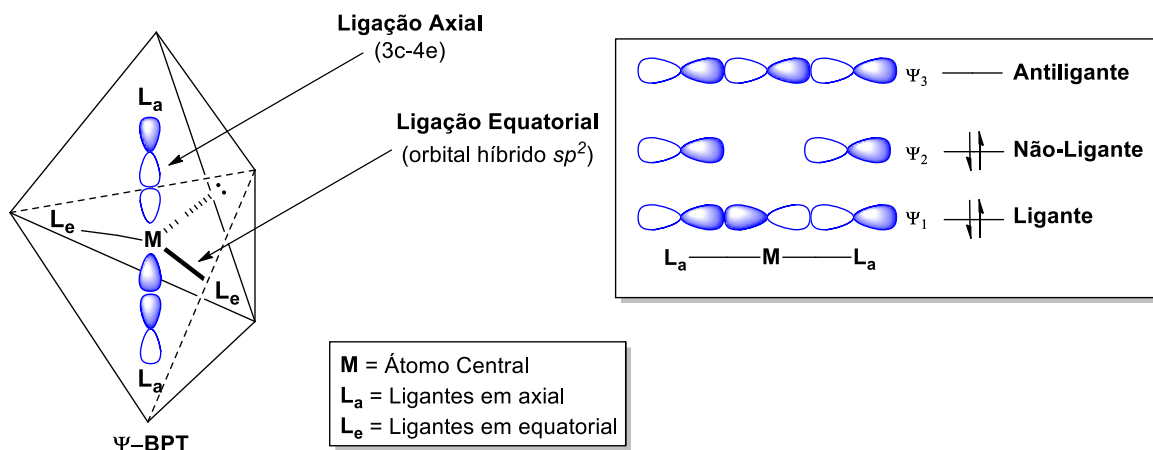
Desse modo, surgiu-se a motivação para uma adequação da regra do octeto, através de uma análise mais aprofundada sobre a teoria eletrônica da ligação química, admitindo-se a expansão do octeto. Na química inorgânica, algumas estruturas moleculares já eram conhecidas por utilizarem orbitais *d* e *f* para formarem decetos e dodecetos. Sendo assim, um novo campo de estudo emerge como um elo entre as áreas de química orgânica e inorgânica, o qual foi intitulado “Química dos Heteroátomos” (AKIBA, 1999; JENSEN, 2006).

Entre as décadas de 1940 e 1950, Robert Rundle (1951), e George Pimentel (1951) propuseram a inserção de uma nova definição de ligação química, por meio de cálculos teóricos de orbitais moleculares (OM), chamada três centros – quatro elétrons [3c-4e], para as moléculas consideradas decetos e dodecetos, a fim de explicar a existência de estruturas que expandem o octeto, sem a utilização de hibridização envolvendo orbitais *d*. Ao longo dos anos, em contribuição aos trabalhos desenvolvidos por Rundle-Pimentel, cálculos de orbitais moleculares mais sofisticados foram desenvolvidos. Em 1972, Taagepera e colaboradores evidenciaram através de cálculos de OM quantitativos, que a utilização de orbitais *d* do átomo central para a formação de orbitais hibridizados *spd*, apesar de reduzir a energia dos orbitais envolvidos na ligação hipervalente, aumentava a energia de todos os outros orbitais restantes (TAAGEPERA et al., 1972; JENSEN, 2006). Tal fato contribuiu para o estabelecimento e estudo da ligação [3c-4e] em moléculas de valência estendida (RAMSDEN, 1994).

O átomo central em decetos utiliza a ligação [3c-4e] em posição axial e também três orbitais hibridizados  $sp^2$  em posição equatorial, podendo assumir um arranjo pseudo-Bipirâmide Trigonal ( $\psi$ -BPT)<sup>1</sup> como pode ser observado na **Figura 2**.

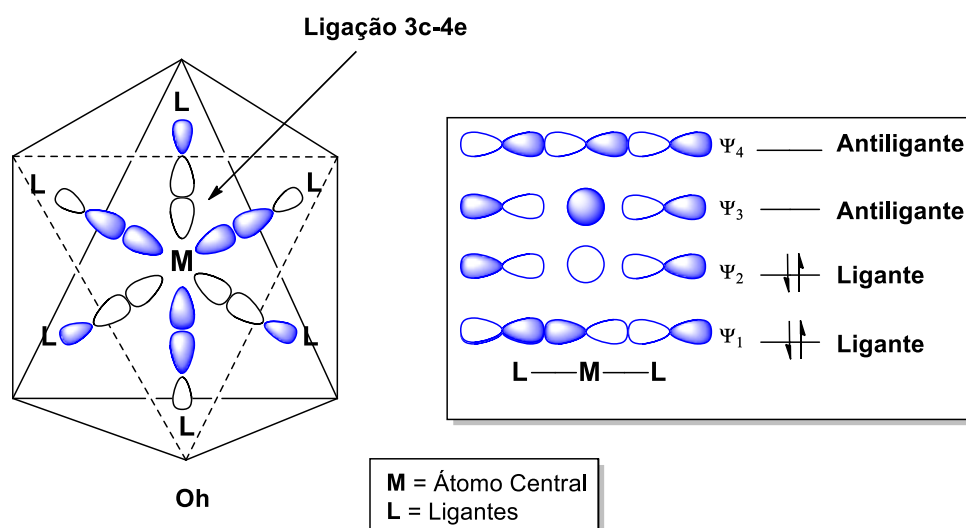
---

<sup>1</sup> O arranjo estrutural de uma molécula hipervalente, classificada como deceto, pode ser considerado como pseudo bipiramidal trigonal ( $\psi$ -BPT). A palavra pseudo ( $\psi$ ) é utilizada, pois o arranjo não utiliza de orbitais *spd* hibridizados do átomo central na formação das ligações, mas sim 3 orbitais  $sp^2$  e um *p*z puro, de acordo com a ligação [3c-4e].



**Figura 2.** Estrutura  $\psi$  – BPT e modelo de diagrama de orbitais moleculares da ligação 3c-4e em decetos adaptado (AKIBA, 1999).

O modelo de ligação proposto para estruturas moleculares chamadas de dodecetos é ligeiramente diferente do proposto para os decetos. Os dodecetos são formados por seis ligações divididas em três conjuntos de ligações [3c-4e], e a grande de diferença se deve ao fato de que o orbital  $s$  da camada de valência fica vazio sendo utilizados somente os orbitais  $p$  para essa ligação, e a molécula assume o arranjo octaédrico ( $Oh$ ) (AKIBA, 1999). Na realidade, o orbital  $s$  pode se misturar com os orbitais não ligantes da ligação [3c-4e], e isto fará com que o orbital molecular não-ligante se divida em ligante e antiligante como pode ser visto na **Figura 3**.



**Figura 3.** Estrutura  $Oh$  e modelo de diagrama de orbitais moleculares da ligação 3c-4e em dodecetos adaptado (AKIBA, 1999).

O termo hipervalência foi introduzido pela primeira vez pelo químico quântico norte-americano Jeremy Musher em 1969 (MUSHER, 1969), em contribuição aos trabalhos de Rundle e Pimentel. Musher utilizou o termo hipervalência para descrever compostos ou íons complexos contendo elementos, de massa atômica elevada, localizados a partir do terceiro período da Tabela Periódica, os quais não obedeciam à proposta de ligação 2c-2e (dois centros—dois elétrons), ou seja, a regra do octeto de Lewis. Atualmente a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) descreve como significado do termo hipervalência “A capacidade de um átomo em uma molécula em ampliar sua camada de valência além dos limites propostos na regra do octeto de Lewis” (IUPAC, 2016). Os compostos considerados hipervalentes são comuns para os elementos do segundo Período em diante dos grupos 15 ao 18 na Tabela Periódica.

### 1.3.2 Hipervalência em Organocalcogênios

Entre os anos de 1980 e 1990, o estudo de espécies orgânicas classificadas como decetos e dodecetos tornou-se interessante, visto que um número cada vez maior de compostos hipervalentes foram sintetizados e principalmente detectados. Além disso, as imagens obtidas por difração de Raios-X, destes compostos contribuíram com a consolidação do modelo de ligação “Rundle-Pimentel-Musher” proposto para as espécies que não seguiam o modelo de ligação 2c-2e (dois centros-dois elétrons) (AKIBA, 1999). A partir de então, o grupo 16 da Tabela Periódica com compostos hipervalentes de enxofre, selênio e telúrio, passou a ganhar destaque no estudo e investigação da estabilidade de estruturas de valência estendida.

Os pesquisadores James C. Martin (1985) e István Kapovits (1993) foram os pioneiros no estudo de moléculas orgânicas hipervalentes de enxofre (sulfuranas) e, a partir de então, tais espécies passaram a ser investigadas mais profundamente. Em relação aos estudos das propriedades físico-químicas destes compostos, Martin e colaboradores (1985) puderam racionalizar algumas características principais, observadas por eles, para os compostos pentacoordenados e que possuíam geometria molecular de  $\psi$ -BPT, e essas seguem abaixo:

- (1) Os ligantes mais eletronegativos ocupam a posição axial, enquanto os mais eletropositivos ocupam a posição equatorial;
- (2) Os pares de elétrons isolados devem ocupar a posição equatorial;
- (3) Anéis de cinco ou seis membros que estabilizem os compostos hipervalentes, podem distorcer as posições equatoriais ou axiais dos ligantes.

As considerações citadas acima, vão de encontro com o observado experimentalmente por Rundle, Pimentel e Musher para a proposta de ligação química 3c-4e em decetos (AKIBA 1999). Em relação às propriedades químicas de compostos organocalcogenados hipervalentes, duas reações consideradas principais foram relatadas: “Reações de troca de ligantes” e “Reações de Acoplamento”. No caso das reações de substituição nucleofílica, a dificuldade em isolar os compostos orgânicos de enxofre pentacoordenados, deixava em aberto a dúvida se o composto seria um intermediário reacional, ou se a reação ocorria via uma substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ). Além disso, caso a reação ocorresse via  $S_N2$  a estereoquímica desses compostos deveria ser analisada (AKIBA, 1999).

Os compostos orgânicos hipervalentes de selênio, as selenuranas, também passaram a ser investigadas quanto à estabilidade química, e acabaram por apresentar a mesma dificuldade de isolamento que as sulfuranas. Um fato interessante, e de certa maneira surpreendente, foi o comportamento dos compostos orgânicos hipervalentes de telúrio, as teluranas, os quais se mostraram mais estáveis que os de enxofre e de selênio, e dessa maneira puderam ser isoladas e caracterizadas pelas técnicas de difratometria de Raios-X e ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1H$  e de  $^{13}C$ . Desse modo, as teluranas passaram a ganhar destaque no estudo de estabilidade e caracterização dessas espécies (AKIBA, 1999).

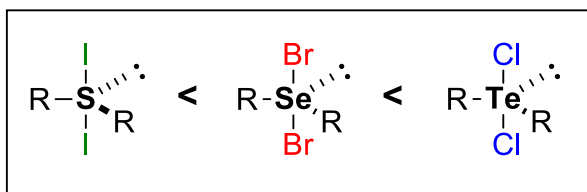
A maior estabilidade dos compostos orgânicos de telúrio hipervalentes, frente aos de enxofre e selênio, passou a ser discutida até que cálculos de orbitais moleculares evidenciaram dois fatos importantes que seriam relacionados ao átomo central e aos ligantes, mais especificamente mostrando que: quanto maior for a afinidade eletrônica do átomo central e a eletronegatividade dos ligantes maior seria a estabilidade da ligação hipervalente (CHEN, 1976). Algumas propriedades físico-químicas de alguns calcogênios e halogênios podem ser vistas na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Propriedades físico-químicas dos elementos da Família dos Calcogênios (AKIBA, 1999).

|                                    | S     | Se    | Te    | Cl    | Br    | I     |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Eletronegatividade (eV)</b>     | 2,5   | 2,4   | 2,1   | 3,0   | 2,8   | 2,5   |
| <b>Afinidade Eletrônica (eV)</b>   | -2,07 | -2,02 | -1,97 | -3,6  | -3,4  | -3,0  |
| <b>Potencial de Ionização (eV)</b> | 10,36 | 9,75  | 9,01  | 12,96 | 11,81 | 10,45 |

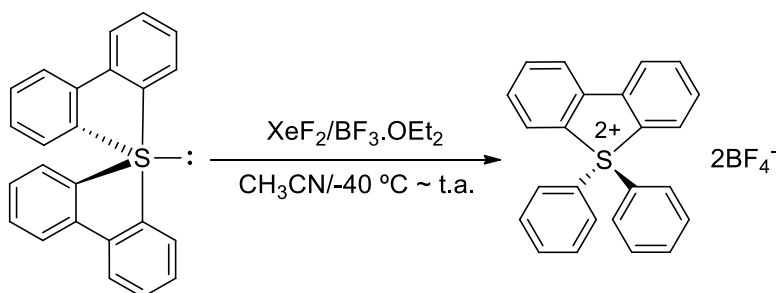


Em vista disso, considerando a relação entre as propriedades do átomo central e dos ligantes, proposta na estabilização de compostos orgânicos calcogenados hipervalentes e os dados fornecidos na **Tabela 2** pode-se sugerir, por exemplo, a seguinte ordem crescente de estabilidade para alguns compostos de enxofre, selênio e telúrio hipervalentes (**Figura 4**).



**Figura 4.** Ordem crescente de estabilidade de compostos orgânicos calcogenados hipervalentes.

Deve-se ressaltar que os estudos de compostos orgânicos hipervalentes de telúrio, ainda que tivessem se tornado promissores, não anularam pesquisa envolvendo compostos análogos de enxofre e selênio. Sendo assim, Furukawa e colaboradores (FURUKAWA *et al.*, 1992; FURUKAWA *et al.*, 1997) dando sequência na investigação de sulfuranas orgânicas, realizaram a primeira detecção e isolamento via refração de Raios-X do Bis(2,2'-bifenilileno)sulfuranil Bis(tetrafluoroborato) [8-S-4(C4)]<sup>2+</sup> (**Esquema 2**), e a utilização de técnicas de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C também contribuíram na caracterização desse composto, porém em baixas temperaturas.



**Esquema 2.** Rota sintética do Bis(2,2'-bifenilileno)sulfuranil Bis(tetrafluoroborato) [8-S-4(C4)]<sup>2+</sup> (FURUKAWA *et al.*, 1997).

Tal fato, reforçava a ideia de que os compostos de valência estendida contendo o enxofre como átomo central, seriam realmente menos estáveis do que os contendo telúrio, e que a estrutura molecular destas espécies poderia influenciar em sua estabilidade. A partir de então, um novo campo de estudo de estruturas hipervalentes passou a ganhar destaque, no cenário mundial, na subárea da química dos calcogênios.

#### 1.4 RELEVÂNCIA BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS ORGÂNICOS DE TELÚRIO

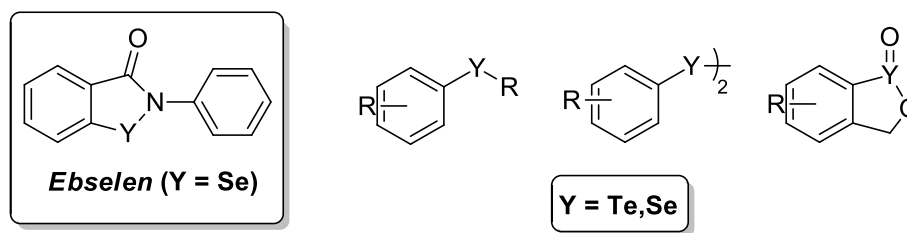
O interesse na síntese de compostos orgânicos de telúrio não está direcionado somente à sua reatividade química, mas também nas possíveis aplicações biológicas desses compostos. Atualmente, ainda não existem relatos da ocorrência natural do telúrio em sistemas biológicos, porém, para os demais calcogênios (O, S e Se) localizados acima do telúrio no grupo 16, já se tem descrito na literatura a ocorrência natural em organismos vivos (SCHWARZ e FOLTZ, 1957; SHENKIN, 2009; PARCELL, 2002).

No caso do selênio, somente na segunda metade do século XX houve a descrição deste elemento como um micronutriente presente em bactérias, mamíferos e pássaros. (SCHWARZ e FOLTZ, 1957). Porém, a principal descoberta da relevância do selênio em sistemas biológicos se deu em 1973, revelando-o como parte da estrutura proteica das glutathione peroxidases (GPx), uma classe de enzimas antioxidantes de extrema importância, onde o selênio ocorre na forma do aminoácido *L*-selenocisteína, compondo o sítio catalítico dessas enzimas (ROTRUCK *et al.*, 1973; ARTHUR, 2000), como pode ser visto na **Figura 5**.



**Figura 5.** Estruturas da *L*-selenocisteína e da enzima humana Glutathione Peroxidase 1.

As GPx integram o sistema antioxidante de muitos organismos e estão envolvidas na remoção de peróxidos (ARTHUR, 2000), e tal propriedade atraiu a atenção da comunidade científica para a química do selênio. Desse modo, não é de se admirar que logo após a descoberta da importância biológica do selênio, que compostos orgânicos de telúrio, análogos aos de selênio, viessem a ser sintetizados como possíveis miméticos das GPx. A seguir na **Figura 6**, podem ser visualizados alguns dos compostos pioneiros de selênio e telúrio com atividade antioxidante.



**Figura 6.** Espécies de selênio e telúrio avaliadas como antioxidante. Em destaque o pioneiro *Ebselen* (Y = Se), composto mais estudado com esta propriedade.

Atualmente, as atividades biológicas mais exploradas em compostos orgânicos de telúrio são as atividades de ação antioxidante (miméticos das GPx) e de inibição enzimática (BA *et al.*, 2010). A atividade antioxidante tem sido avaliada nos compostos de organo-telúrio que possuem o telúrio no estado de oxidação -2, e a atividade de inibição enzimática de treonino e cisteíno proteases nos que possuem o telúrio nos estados de oxidação +4 e +6.

#### 1.4.1 Espécies Hipervalentes de Telúrio como Inibidores de Proteases

As proteases ou enzimas proteolíticas representam uma das mais importantes e amplas classes enzimáticas encontradas nas células de organismos vivos. Essas enzimas podem ser divididas em cinco grupos principais: aspartil-, serino-, treonino-, cisteíno-, e metalo-proteases, sendo responsáveis pelo processo de degradação proteica através da hidrólise seletiva de ligações peptídicas. Em células eucariotas, ocorre o processo de degradação não-lisossomal de proteínas, realizado por um complexo enzimático, denominado proteassomo, estritamente controlado por uma via dependente de ubiquitina (BORISSENKO e GROLL, 2007). A relevância desta enzima se torna mais evidente quando sua atividade proteolítica encontra-se aumentada, sendo esta desregulação recorrente em diferentes patologias, incluindo o câncer, elegendo o proteassomo como um alvo biológico de grande interesse ao desenvolvimento de novas drogas (ADAMS, 2003).

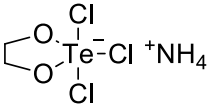
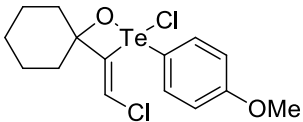
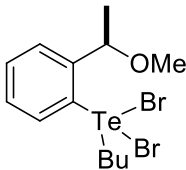
Em 1998, houve a primeira descrição na literatura da atuação de espécies hipervalentes de telúrio na inibição das cisteíno proteases papaína e catepsina B (ALBECK *et al.*, 1998). Neste trabalho, compostos hipervalentes de telúrio nos estados de oxidação +4 e +6, foi avaliada levando à identificação do composto AS-101 (triclora(dioxoetileno-O,O')telurato de amônio), como sendo o mais potente da série (ALBECK *et al.*, 1998). Nesse mesmo estudo, foi demonstrado que apenas os compostos de telúrio no estado de oxidação +4 inibiam as cisteíno proteases, sendo os compostos no estado de oxidação +6, as perteluranas, completamente inativos.

Em 2005, Cunha e colaboradores descreveram a síntese e a avaliação de uma série de compostos orgânicos de telúrio, como inibidores de cisteíno proteases mais potentes

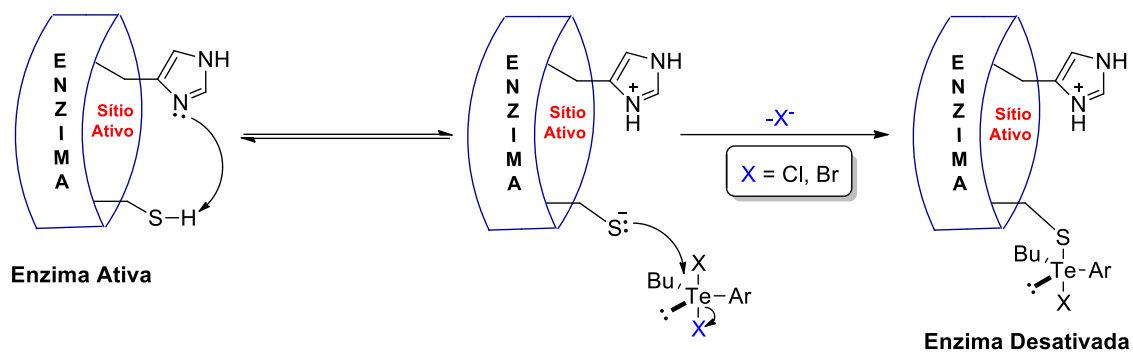
que o AS-101 (CUNHA *et al.*, 2005). Em 2014, foi publicado pela primeira vez que compostos orgânicos hipervalentes de selênio e telúrio atuavam como inibidores enzimáticos do proteassomo 20S, neste caso uma treonino protease (PIOVAN *et al.*, 2014).

Os melhores inibidores de cada série dos compostos citados acima, e as respectivas taxas de inibição podem ser vistas na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Principais espécies de telúrio avaliadas na inibição enzimática de cisteíno proteases (ALBECK *et al.*, 1998; CUNHA *et al.*, 2005; PIOVAN *et al.*, 2014).

| Telurana   | Protease Inibida             | Papaína<br>$k_2/\text{mol L}^{-1}\text{s}^{-1}$ | Catepsina B<br>$k_2/10^3 \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ | Catepsina V<br>$k_2/10^3 \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ | Catepsina S<br>$k_2/10^3 \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$ |
|--|------------------------------|---|---|---|---|
| <br><b>AS - 101</b> | Cisteíno Protease            | 310   | 0,037   | -   | -   |
|                   | Cisteíno Protease            | -   | 36  | -   | -   |
|                   | Cisteíno e Treonino Protease | -   | -   | 4,4   | 26,4  |

O trabalho pioneiro de Albeck e colaboradores também contribuiu com uma observação de significativa relevância que foi feita através de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^{125}\text{Te}$ . As espécies eletrofílicas de telúrio citadas no trabalho, inclusive o AS-101 foram submetidas a análises de RMN de  $\text{Te}^{125}$  na ausência e presença de uma cisteíno protease em diferentes concentrações, e pôde-se verificar a ocorrência de mudanças no deslocamento químico (ppm) dos sinais obtidos, o que demonstrou que o átomo de telúrio seria o possível centro eletrofílico das teluranas avaliadas. Assim, com o caráter eletrofílico (do  $\text{Te(IV)}$ ) e o caráter nucleofílico (do resíduo de tiol presente no sítio catalítico dessas enzimas) acentuados, a inibição tornou-se ainda mais favorável. Esta afinidade torna possível a formação de uma ligação  $\sigma_{\text{YS-Enz}}$  ( $\text{Y} = \text{Se}$  ou  $\text{Te}$ ;  $\text{S-Enz}$  = enzima dependente de tiol), em detrimento do rompimento de uma ligação  $\sigma_{\text{Y-X}}$  para que haja inibição, como pode ser visto a seguir no **Esquema 3**.



**Esquema 3.** Provável mecanismo de desativação de cisteíno proteases por organoteluranas.

A partir de então, de maneira similar, o mecanismo de inibição enzimática para uma treonino protease (o proteassomo 20S) também pôde ser proposto, visto que essa protease também possui um resíduo nucleofílico, porém contendo oxigênio ao invés de enxofre, denominado oxonucleofílico. Dessa maneira a síntese de compostos orgânicos contendo telúrio nos estados de oxidação +2, +4, e +6 (teluretos, teluranas e perteluranas), passou a ganhar destaque na descoberta por possíveis relações estrutura – atividade biológica (REA) que estes compostos pudessem apresentar. Recentemente, várias classes de compostos de organo-telúrio vêm sendo descritas na literatura, não somente pela atividade inibitória enzimática apresentada, mas também por possuir diversas aplicações medicinais relevantes tais como, atividades antimicrobianas (DANIEL-HOFFMANN *et al.*, 2009) anti-inflamatórias (BRODSKY *et al.*, 2010) e anticancerígenas (SENG e TIEKINK, 2012; SILBERMAN, *et al.*, 2016).

#### 1.4.2 Relação entre Estrutura-Propriedades Físico Químicas de Compostos Candidatos a Fármacos

Apesar do avanço obtido com a descoberta de potencialidades terapêuticas apresentadas pelos compostos de telúrio na inibição enzimática de proteases, os estudos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos (P&D), é complexo, longo e de alto custo. O início do processo se constitui com a descoberta ou síntese de uma molécula com potencial ativo e a sua correlação com um alvo biológico apropriado, e em sequência podem ser realizados testes *in vitro*, *in vivo* e testes pré-clínicos (FERREIRA *et al.*, 2009).

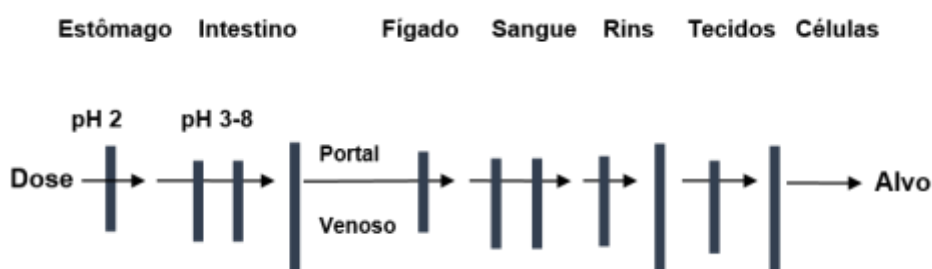
Nos últimos anos, o estudo das propriedades físico-químicas, metabólicas e farmacocinéticas emergiram como sendo determinantes no sucesso da descoberta e do desenvolvimento de fármacos (KERNS e DI, 2003). A investigação das propriedades farmacocinéticas nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) podem prever o comportamento do candidato a fármaco em ensaios *in vivo*.

Ensaios *in vitro* de propriedades físico-químicas e bioquímicas, como solubilidade, permeabilidade, estabilidade química e metabólica do fármaco em seu processo de

desenvolvimento, requerem menos recursos e animais, por composto estudado, do que em ensaios farmacocinéticos (ex. difusão passiva, permeabilidade). Entretanto, a combinação de ambos os estudos é fundamental para o sucesso de construção do fármaco, e chegou a reduzir de 39% a 10% a falha de compostos biologicamente ativos como candidatos à fármacos, nos anos de 1998 a 2000 (KERNS e DI, 2008).

A escolha da via de administração do fármaco pode indicar o caminho percorrido pela droga desde a dosagem inicial até a chegada ao alvo de ação, e consequentemente auxiliar na previsão das possíveis barreiras fisiológicas encontradas durante este percurso. A administração de medicamentos por via oral é a mais utilizada, segura e econômica, além de ser bastante confortável, e sem apresentação de dor na maioria dos pacientes que não tenham náuseas, vômitos ou dificuldades para engolir (SILVA, 2010).

A demonstração simplificada do caminho percorrido pela droga desde a dosagem inicial até a chegada ao alvo terapêutico e, as barreiras encontradas pelo fármaco durante seu percurso após a sua administração, pela via oral, em um organismo humano podem ser vistas na **Figura 7**.



**Figura 7.** Esquema adaptado de algumas barreiras fisiológicas encontradas pela droga após sua administração via oral (KERNS e DI, 2003).

Dessa maneira o conhecimento das possíveis barreiras fisiológicas perpassadas pelo medicamento após sua administração via oral, pode auxiliar na escolha e desenvolvimento de testes de determinação de propriedades físico-químicas, tais como a estabilidade química, solubilidade aquosa, permeabilidade, entre outros. Alguns ensaios propostos na literatura para cada barreira encontrada por um fármaco (KERNS e DI, 2008), podem ser vistos abaixo na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Correlação entre os ensaios para determinação de propriedades físico-químicas e as barreiras fisiológicas encontradas em uma administração via oral do fármaco.

| <b>Ensaio de Propriedades Físico-Químicas Sugeridos</b> | <b>Região</b>    | <b>Barreiras Gerais</b> |
|---|------------------|-------------------------|
| Estabilidade em Soluções Tampão                         | Estômago         | pH 2                    |
| Solubilidade e pKa                                      | Intestino        | pH 3-8                  |
| Lipofilicidade (Log D)                                  | Rins             | Extração                |
| Lipofilicidade (Log P e Log D)                          | Tecidos          | Distribuição            |
| Lipofilicidade (Log D)                                  | Membrana Celular | Permeabilidade          |

No entanto, metodologias de análise de propriedades físico-químicas de espécies hipervalentes de telúrio (Te(IV) e Te(VI)), com o enfoque de inibição de proteases, ainda são escassas, tendo seu início com ensaios de investigação da estabilidade aquosa e térmica (PIOVAN *et al.*, 2014; SILVA e ANDRADE, 2015; SILBERMAN; *et al.*, 2016).

#### 1.5 INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS HIPERVALENTES VIA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE $^{125}\text{Te}$

O elemento telúrio possui mais de trinta isótopos já descritos na literatura, porém apenas oito desses possuem alguma porcentagem de abundância natural. Dos oito isótopos com abundância natural descritos na literatura, apenas o  $^{123}\text{Te}$  e o  $^{125}\text{Te}$  possuem núcleo ativo em ressonância magnética nuclear (RMN) com spin  $\frac{1}{2}$ . A abundância natural do  $^{125}\text{Te}$  é de 7%, e por isso este isótopo acaba sendo escolhido como núcleo principal de análise em RMN de telúrio, quando comparado ao  $^{123}\text{Te}$  que possui apenas 0.9% (PATAI, *et al.*, 2013). Algumas vantagens do uso da técnica de RMN de  $^{125}\text{Te}$  podem ser racionalizadas a seguir:

- (1) A abundância natural do  $^{125}\text{Te}$  é cerca de seis vezes maior que a de  $^{13}\text{C}$ ;
- (2) A relação sinal-ruído observada em espectros de RMN com hidrogênio desacoplado é baixa;

(3) A faixa de deslocamentos químicos observada é grande (>2000 ppm), o que geralmente evita a sobreposição de sinais.

O deslocamento de alguns compostos de telúrio selecionados, tendo como referência o  $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ , podem ser vistos a seguir na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Deslocamentos químicos característicos de classes de compostos orgânicos de telúrio no espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (PATAI, 2013).

| Classe ou Composto Orgânico de Telúrio* | Deslocamento Químico (ppm) |
|---|----------------------------|
| EtTeH                                   | -45 <sup>a</sup>           |
| MeTe(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH  | 105 <sup>b</sup>           |
| RTeCl                                   | 113 <sup>c</sup>           |
| RTeR                                    | 233-942 <sup>c</sup>       |
| R'TeR                                   | 329-679 <sup>d</sup>       |
| R'TeR'                                  | 638-670 <sup>c</sup>       |
| RTeTeR                                  | 98-499 <sup>e,f</sup>      |
| PhTeTePh                                | 422 <sup>l</sup>           |
| R' <sub>2</sub> TeO                     | 1035-1314 <sup>g</sup>     |
| R' <sub>2</sub> Te(OH) <sub>2</sub>     | 1209 <sup>h</sup>          |
| RTeCl <sub>3</sub> O <sub>2</sub>       | 1680 <sup>h</sup>          |
| RTeOX                                   | 1833-1877 <sup>i</sup>     |
| RTeX <sub>2</sub>                       | 885-936 <sup>j,k</sup>     |

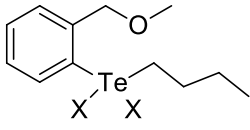
<sup>a</sup>95 MHz/-40 °C; <sup>b</sup>114 MHz; <sup>c</sup>126 MHz; <sup>d</sup>Em C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; <sup>e</sup>53 MHz; <sup>f</sup>95 MHz; <sup>g</sup>127MHz/Em MeOH; <sup>h</sup>Em DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>i</sup>Em CD<sub>3</sub>OD; <sup>j</sup>300 MHz; <sup>k</sup>500 MHz; <sup>l</sup>79 MHz; \*R: Alquila; R': Arila; X: Br, Cl.

Os estudos de RMN de  $^{125}\text{Te}$  passaram a ascender nos últimos 30 anos, e a utilização desta técnica na área de síntese orgânica e inorgânica vem ganhando destaque. A RMN de  $^{125}\text{Te}$  vem sendo utilizado como técnica complementar na detecção e caracterização de compostos de telúrio, como também no acompanhamento de reações químicas (ALBECK *et al.*, 1998; SAITO *et al.*, 1999; EMERENCIANO *et al.*, 2007; EDWARDS *et al.*, 2011).



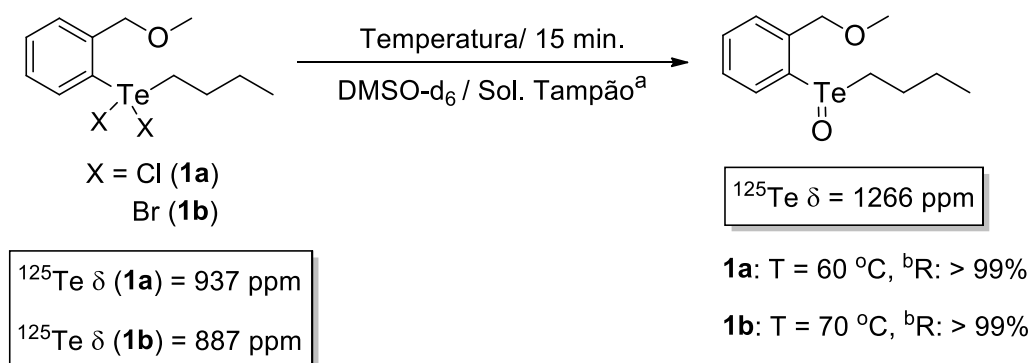
Em 2014, Piovan e colaboradores realizaram um estudo de avaliação da estabilidade e reatividade de compostos hipervalentes de telúrio, os quais foram objeto de estudo para o presente trabalho, utilizando como técnica principal de análise a ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^{125}\text{Te}$  (PIOVAN *et al.*, 2014). Nesse mesmo trabalho, verificou-se que as teluranas estudadas foram estáveis nas condições ilustradas na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Condições reacionais do estudo de estabilidade em meio aquoso de teluranas orgânicas diclorada e dibromada.

| Compostos   | Meio Reacional                                | Temperatura (°C) |
|---|---|------------------|
| <br>X = Cl, Br | DMSO-d <sub>6</sub>                           | 25               |
|   | DMSO-d <sub>6</sub>                           | 37               |
|   | DMSO-d <sub>6</sub> /D <sub>2</sub> O         | 37               |
|   | DMSO-d <sub>6</sub> /sol. Tampão <sup>a</sup> | 37               |

<sup>a</sup>Tris/DCl em D<sub>2</sub>O no pH 7,5

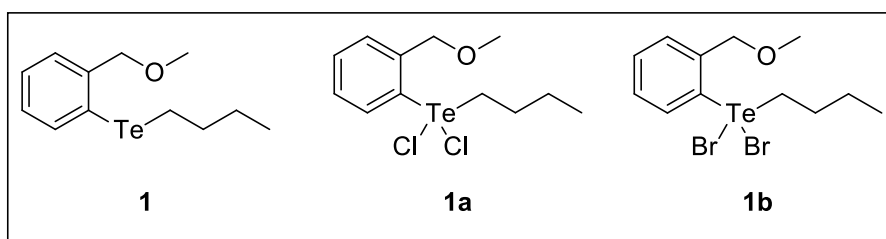
Posteriormente, a estabilidade térmica das teluranas foi avaliada por Silva e Andrade (2015), em meio aquoso, em ensaios citados anteriormente. Os compostos foram avaliados em uma solução contendo: DMSO-d<sub>6</sub>, tampão (Tris/DCl em D<sub>2</sub>O) de pH 7,5 e nas temperaturas de 25, 37, 50, 60 e 70 °C, utilizando como técnica principal de análise o RMN de  $^{125}\text{Te}$ . As espécies de telúrio avaliadas não foram estáveis em diferentes temperaturas, dependendo da estrutura investigada. Tal afirmação, atribuiu-se principalmente ao fato da observação do desaparecimento do sinal padrão das teluranas de partida e o aparecimento de um novo sinal em 1266 ppm característico de teluróxidos. Desse modo, foi proposta a transformação das teluranas avaliadas em um teluróxido, de estrutura análoga, evidenciado a partir da análise dos espectros de  $^{125}\text{Te}$  adquiridos (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** RMN de  $^{125}\text{Te}$  no estudo da estabilidade térmica de teluranas orgânicas em DMSO-d<sub>6</sub>/Sol. Tampão.<sup>a</sup>(Tris/DCl em D<sub>2</sub>O, 20 mmol L<sup>-1</sup>); <sup>b</sup>R = rendimento determinado por RMN, utilizando como padrão interno o ácido maleico.

Entretanto, ainda que os resultados obtidos por Silva e colaboradores (2015), durante a investigação térmica de teluranas, contribuam para o desenvolvimento desses compostos como candidatos a fármacos, a proposta da formação de uma nova espécie de telúrio, em temperaturas específicas se torna um desafio e, deve ser investigada e comprovada através de técnicas de análise espectrométrica e espectroscópicas.

Portanto, tendo em vista os fatos apresentados, este trabalho teve como meta principal a reprodução da síntese dos compostos orgânicos de telúrio Te(II) e Te(IV)) descritos na literatura como inibidores de proteases, bem como a investigação da estabilidade aquosa dessas espécies em função da variação do pH e da temperatura do meio, visando estabelecer as possíveis relações estrutura-propriedades físico-químicas existentes. Para tanto, a técnica de RMN de  $^{125}\text{Te}$  foi escolhida como a principal técnica de análise no auxílio da investigação. Os compostos selecionados para síntese podem ser vistos na Figura 8.



**Figura 8.** Compostos de telúrio escolhidos para síntese e avaliação de propriedades físico-químicas.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar uma série de compostos orgânicos de telúrio, já descritos como inibidores de cisteíno e treonino proteases, e avaliar a estabilidade química dos compostos organotelurados em soluções aquosas, bem como em misturas de solventes orgânicos e água utilizando técnicas de análise espectroscópicas e espectrométricas.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar compostos orgânicos de telúrio nos estados de oxidação +2 e +4 (Te(II) e Te(IV));
- Avaliar a estabilidade química dos compostos de Te (IV) sintetizados em soluções aquosa e tamponada em diferentes condições de pH;
- Avaliar a influência da temperatura na estabilidade química dos compostos organotelurados de interesse;
- Avaliar a influência dos solventes DMSO-d<sub>6</sub> e D<sub>2</sub>O, utilizados nos ensaios de estabilidade química, nos deslocamentos químicos de RMN de <sup>125</sup>Te dos compostos organotelurados de interesse.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em dois equipamentos diferentes, um sendo o espectrômetro Bruker DPX200 operando a 4,7 Tesla (200 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 50 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ ) e outro sendo um espectrômetro Bruker Avance III operando a 9,4 Tesla (400 MHz para RMN de  $^1\text{H}$ , 100 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$  e 126,2 para RMN de  $^{125}\text{Te}$ ), equipado com uma sonda multinuclear de 5 mm com detecção direta e gradiente de campo no eixo z, e ambos pertencentes ao Centro de RMN da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Os solventes deuterados utilizados foram o sulfóxido de dimetila ( $\text{DMSO-d}_6$ ), o clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) e a água ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Os deslocamentos químicos dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  foram expressos em relação ao tetrametilsilano ( $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$  ppm), de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram expressos em relação aos solventes ( $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,2$  ppm e  $\delta_{\text{DMSO-d}_6} = 49$  ppm), e de RMN  $^{125}\text{Te}$  foram expressos em relação ao padrão externo utilizado, o ditelureto de difenila ( $\delta_{\text{PhTeTePh}} = 422,0$  ppm). Para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  os dados foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm ( $\delta$ ), multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete t = tripleto, q = quarteto, qt = quinteto, st = sexteto e m = multiplete) e as constantes de acoplamento (J) foram registradas em Hertz, constando a intensidade relativa (integral). Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  e de  $^{125}\text{Te}$  são relatados como se segue: deslocamento químico em ppm ( $\delta$ ).

Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM MB100 com transformata de Fourier (IVTF), com uma faixa espectral de  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  com 64 scans  $\text{min}^{-1}$  e resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ . Para a análise das substâncias sólidas foram utilizadas pastilhas de KBr, e para a análise das substâncias líquidas foi utilizada a técnica de formação de um filme ou lâmina de composto depositada sobre um cristal de KBr.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatoplasmas de vidro, com fase estacionária de sílica gel-G 60 da Merck®, de dimensões 2,5 por 6,0 cm e também cromatofolhas de alumínio para HPTLC ALUGRAM® RP-18 W, com indicador de fluorescência UV254, recortadas em dimensões de 1,5 por 3 cm. As eluições foram feitas em solventes orgânicos puros ou combinados, e as revelações das placas foram obtidas em uma câmara com luz UV (254 nm), iodo sublimado e também vanilina (90%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  : 10% EtOH : 1% vanilina) sob aquecimento.

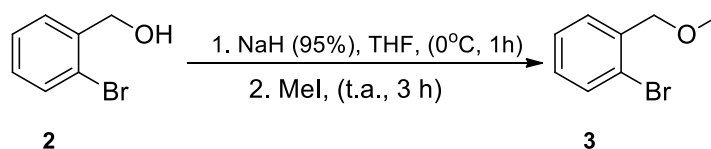
As purificações via cromatografia *flash* em coluna foram realizadas em uma coluna de vidro, utilizando-se sílica *flash* gel-G 60\* (220-440 mesh) da Sigma-Aldrich®. As eluições foram feitas em solventes orgânicos combinados e as frações coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida, em evaporador rotativo.

Para a síntese dos compostos foram utilizados os seguintes reagentes: álcool 2-bromo(fenil)metanol (Sigma - Aldrich®), hidreto de sódio (Sigma - Aldrich®), iodeto de Metila (Sigma - Aldrich®), tetracloreto de telúrio (PRINCIVAL *et al.*, 2015), etilenoglicol (CarloHerba®), Telúrio (Sigma - Aldrich®), *tert*-Butillítio (Sigma - Aldrich®), *n*-Butillítio (Sigma - Aldrich®), cloreto de sulfurila, acetofenona (Sigma - Aldrich®), boro-hidreto de sódio (Sigma - Aldrich®), *N,N,N',N'*-Tetrametiletilenodiamina (Sigma - Aldrich®). Os solventes utilizados nas sínteses foram: tetraidrofurano (THF), acetonitrila, metanol e o pentano. Todos os reagentes e solventes foram purificados de acordo com metodologias descritas na literatura (AMAREGO e CHAI, 2006).

## 3.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 3.2.1 Obtenção dos compostos de interesse

#### 3.2.1.1 Síntese do 1-Bromo-2-(metoximetil)benzeno (**3**)

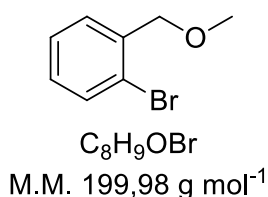


**Esquema 5.** Síntese do composto **3** (PIOVAN *et al.*, 2010).

Em um balão de 50 mL contendo THF anidro (15 mL), resfriado a 0 °C e sob atmosfera de argônio, foram adicionados o hidreto de sódio (4 mmol; 0,101 g; 95%) e uma solução contendo o álcool o-bromobenzílico (2 mmol; 0,370 g em 5 mL de THF). A reação foi mantida a 0 °C por 1h, e na sequência o iodeto de metila (4 mmol; 0,24 mL) foi adicionado, e a reação foi mantida por mais 2 h à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionada uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e à fase orgânica foi diluída com acetato de etila (40 mL). O conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl (3 x 20 mL), separada e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida em um evaporador rotatório. O líquido amarelo-claro obtido foi então filtrado em uma coluna contendo sílica flash, utilizando como fase móvel uma mistura de hexanos/acetato de etila (9:1). O produto **3** foi obtido como um líquido incolor e com rendimento de 70%. O composto **3** foi caracterizado com o auxílio das técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV) e RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, após a etapa de purificação. Os espectros de IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C referentes ao composto **3** encontram-se no **Anexo 1**.

1-bromo-2-(metoximetil)benzeno (**3**)

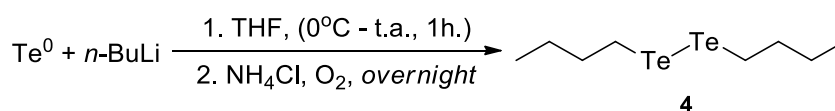
Rendimento: 70%, líquido amarelo-claro.



**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):** δ (ppm): 3,47 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 7,14 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,02 Hz e <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 1,82 Hz); 7,31 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,50 Hz e <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 1,23 Hz); 7,53 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,91 Hz; <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 1,20 Hz); 7,43 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,70 Hz; <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 1,80 Hz).

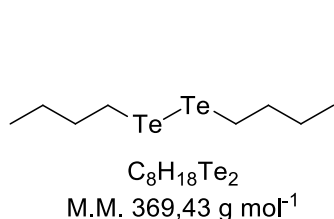
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): 58,6; 73,9; 122,7; 127,4; 128,9; 132,5; 137,6.

**IV (filme/cm<sup>-1</sup>):** 3063, 2984, 2926, 2896, 1467, 1446, 1373, 1208, 1193, 1103, 1030, 750.

3.2.1.2 Síntese do Ditelureto de Dibutila (**4**)

**Esquema 6.** Síntese do composto **4** (OMORI, 2005).

Em um balão de 100 mL, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, foi adicionado o telúrio elementar (10 mmol; 1,276 g) e THF anidro (25 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e então *n*-BuLi (8,6 mmol; 5,4 mL de uma solução 1,6 mol L<sup>-1</sup> em hexano) foi adicionado lentamente. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Após este período adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (10 mL) e a reação foi agitada *overnight* em contato com o ar. Em seguida, a mistura foi diluída com acetato de etila (10 mL) e a fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (2x10 mL) e solução saturada de NaCl (2x10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi evaporado a pressão reduzida em um evaporador rotatório. O óleo amarelo escuro obtido foi novamente filtrado em uma coluna contendo sílica *flash* e hexano como eluente. O produto **4** foi caracterizado com o auxílio da técnica de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, após a etapa de purificação, e o rendimento foi de 62%. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C referentes ao composto **4** encontram-se no **Anexo 2**.



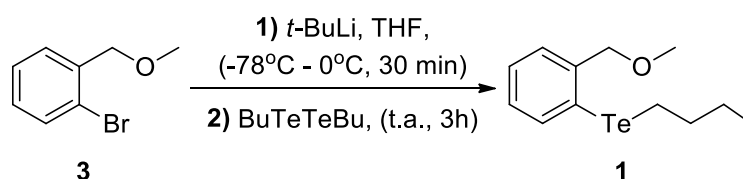
#### Ditelureto de Dibutila (4)

Rendimento: 62%, óleo alaranjado escuro

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):**  $\delta$  (ppm): 0,93 (t, 6H,  $^3J = 7,25$  Hz); 1,37 (st, 4H,  $^3J = 7,47$  Hz); 1,71 (qt, 4H,  $^3J = 7,52$  Hz); 3,11 (t, 4H  $^3J = 7,39$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):**  $\delta$  (ppm): 4,2; 13,3; 24,5; 35,7

#### 3.2.1.3 Síntese do 1-(butiltelanil)-2-(metoximetil)benzeno



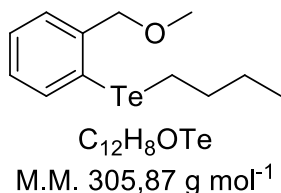
\*BuTeTeBu: ditelureto de dibutila

**Esquema 7.** Síntese do composto **1** (PIOVAN *et al.*, 2010).

Em um balão de 50 mL, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se o 1-Bromo-2-(metoximetil)benzeno (3 mmol; 0,597 g) e THF (20 mL) e resfriou-se o sistema a -78 °C. Em seguida adicionou-se lentamente o *tert*-BuLi (3,3 mmol; 1,9 mL de uma solução 1,7 mol L<sup>-1</sup> em pentano) e então permitiu-se que a temperatura subisse para 0 °C. Após 30 minutos, adicionou-se o ditelureto de dibutila (3 mmol; 1,1g), o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida por mais 3 h à temperatura ambiente. Após esse período adicionou-se ao meio reacional uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) e uma solução saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL). Em seguida o conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x20 mL). Após isso, as fases orgânicas foram combinadas e secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente foi removido à pressão reduzida em um evaporador rotatório. O resíduo foi purificado via cromatografia líquida convencional, em uma coluna de sílica *flash* utilizando como fase móvel uma mistura de hexanos/acetato de etila (80:1). O produto **1** foi caracterizado com o auxílio das técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV) e RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e de  $^{125}\text{Te}$ , onde observou-se uma pureza considerada satisfatória, após a etapa de purificação, e rendimento de 51%. Os espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e de  $^{125}\text{Te}$  referentes ao composto **1** encontram-se no **Anexo 3**.

1-(butiltelanil)-2-(metoximetil)benzeno (**1**)

Rendimento: 51%, líquido amarelo-claro

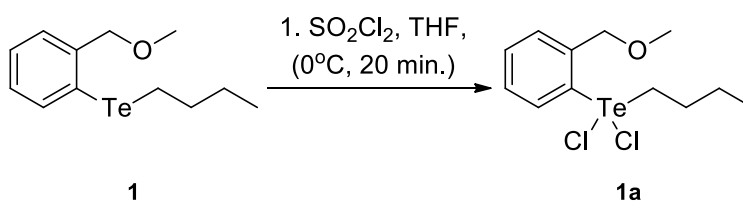


**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS):** δ (ppm): 0,91 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7,30 Hz); 1,39 (st, 2H, <sup>3</sup>J = 7,48 Hz); 1,78 (qt, 2H, <sup>3</sup>J = 7,53 Hz); 2,85 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7,58 Hz); 3,37 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 7,11 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,50 Hz, <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 1,37 Hz); 7,22 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,45 Hz, <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 1,1 Hz); 7,32 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,51 Hz, <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 1,20 Hz), 7,68 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>orto</sub> = 7,62 Hz, <sup>4</sup>J<sub>meta</sub> = 0,85 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm): 7,6; 13,4; 25,2; 33,6; 57,7; 78,0; 116,6; 127,1; 128,4; 128,5; 136,7; 141,7.

**RMN de <sup>125</sup>Te (126,2 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm): 365.

**IV (filme/cm<sup>-1</sup>):** 3057, 2933, 1574, 1459, 1200, 1024, 1087, 734.

3.2.1.4 Síntese da 1-[butil(dicloro)-λ<sup>4</sup>-telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1a**)

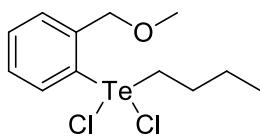
**Esquema 8.** Síntese do composto **1a** (PIOVAN *et al.*, 2010).

Em um balão de 25 mL, sob agitação magnética, adicionou-se o telureto (**1**) (1 mmol; 0,308 g), THF anidro (5 mL) e resfriou-se o sistema 0 °C. Em seguida adicionou-se o SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mmol; 0,16 mL) na forma de solução em THF (1 mL) também resfriada a 0°C. Deixou-se o sistema reagir a 0 °C por 20 min e em seguida o solvente foi removido à pressão reduzida, sem a utilização de aquecimento. Em seguida adicionou-se ao balão THF (3x10 mL) e repetiu-se a evaporação. O produto foi purificado através da técnica de recristalização, utilizando uma mistura de solventes hexanos/éter etílico (2:1). O produto **1a** foi caracterizado com o auxílio das técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV) e RMN de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C e de <sup>125</sup>Te, onde observou-se uma pureza considerada satisfatória, após a etapa de purificação, e rendimento de 71%. Os espectros de IV, RMN de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C e de <sup>125</sup>Te referentes ao composto **1a** encontram-se no **Anexo 4**.



1-[butil(dicloro)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1a**)

Rendimento: 71%, sólido cristalino incolor



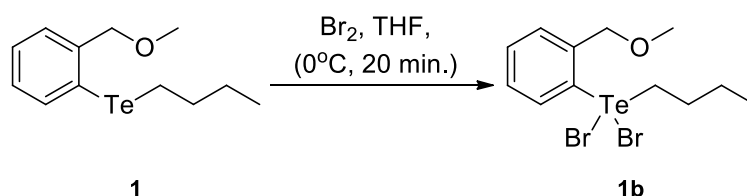
$C_{12}H_{18}Cl_2OTe$   
M.M. 376,78 g mol<sup>-1</sup>

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS):**  $\delta$  (ppm): 1,06 (t, 3H,  $^3J = 7,3$  Hz); 1,64 (st, 2H,  $^3J = 7,4$  Hz); 2,23 (qt, 2H,  $^3J = 7,7$  Hz); 3,53 (s, 3H), 3,63 (t, 3H,  $^3J = 7,8$  Hz); 4,88 (s, 2H); 7,26 (m, 1H) 7,47 (m, 2H); 7,93 (m, 1H).

**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm): 14,2; 25,2; 27,5; 48,0; 58,8; 74,5; 129, 2; 130,4; 131,8; 132,6; 134,5; 139,9.

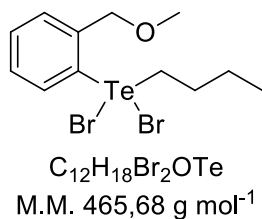
**RMN de  $^{125}Te$  (126,2 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$  (ppm): 937.

**IV (filme/cm<sup>-1</sup>):** 2942, 2870, 1439, 1294, 1190, 1087, 910, 754, 609.

3.2.1.5 Síntese da 1-[butil(dibromo)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1b**)

**Esquema 9.** Síntese do composto **1b** (PIOVAN *et al.*, 2010).

Em um balão de 25 mL, sob agitação magnética, adicionou-se o telureto (**1**) (1 mmol; 0,308 g), THF anidro (5 mL) e resfriou-se o sistema 0 °C. Em seguida adicionou-se o Br<sub>2</sub> (2 mmol; 0,11 mL) na forma de solução em THF (1 mL) também resfriada a 0°C. Deixou-se o sistema reagir a 0 °C por 20 min e em seguida o solvente foi removido à pressão reduzida, sem a utilização de aquecimento. Em seguida adicionou-se ao balão THF (3x10 mL) e repetiu-se a evaporação. O produto **1b** foi caracterizado com o auxílio das técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV) e RMN de  $^1H$ , de  $^{13}C$  e de  $^{125}Te$ , e obtido com rendimento de 98%, não havendo a necessidade de maiores purificações. Os espectros de RMN de  $^1H$ , de  $^{13}C$  e de  $^{125}Te$  referentes ao composto **1b** encontram-se no **Anexo 5**.



1-[butil(dicloro)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1b**)

Rendimiento: 93%, sólido alaranjado

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):**  $\delta$  (ppm): 1,07 (t, 3H,  $^3J = 7,3$  Hz); 1,63 (st, 2H,  $^3J = 7,4$  Hz); 2,24 (qt, 2H,  $^3J = 7,3$  Hz); 3,54 (s, 3H), 3,73 (t, 3H,  $^3J = 8,1$  Hz); 4,88 (s, 2H); 7,26 (m, 1H) 7,47 (m, 2H); 7,92 (m, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm): 13,6; 24,5; 26,9; 45,6; 58,5; 74,0; 128,7; 129,9; 130,1; 131,2; 132,5; 139,2.

**RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm): 832.

### 3.2.2 Ensaios de Estabilidade

As investigações de estabilidade química foram feitas com o auxílio da técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{125}\text{Te}$ . Em todas as análises foi utilizado um tubo capilar, contendo o padrão externo ditelureto de difenila ( $\text{PhTeTePh}$ ) com deslocamento químico calibrado para 422 ppm. Destaca-se que, foi realizada uma varredura na janela espectral do RMN de  $^{125}\text{Te}$  e, na ausência de sinais abaixo de 0 e acima 3000 ppm, os valores utilizados (inclusive nos espectros apresentados ao longo do texto) foram de 200 a 2000 ppm.

#### 3.2.2.1 Avaliação da estabilidade química em função da variação do pH e da temperatura das teluranas **1a** e **1b**

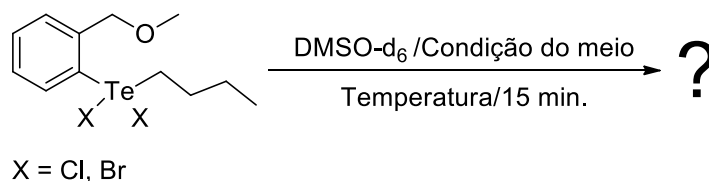
Em um tubo de RMN de 5 mm de diâmetro, 10 mg da telurana (**1a** ou **1b**) foram diluídos em 400  $\mu\text{L}$  DMSO- $\text{d}_6$ . Em seguida, a condição de cada ensaio foi modificada, em função da variação da temperatura e do  $\text{pH}^2$  do meio, como pode ser visto na **Tabela 7**.

---

<sup>2</sup> Sobre o tampão fosfato:

O ácido fosfórico é um ácido poliprótico que possui três hidrogênios ionizáveis. Em solução aquosa, este ácido pode sofrer três reações de dissociação e, para cada dissociação um hidrogênio poderá ser removido. A constante de dissociação para o primeiro hidrogênio a ser ionizado é considerada como  $K_{a1} = 2,23$  e as constantes de dissociação para os sucessivos hidrogênios são  $K_{a2} = 7,21$  e  $K_{a3} = 12,3$ . Quando a diferença entre os valores sucessivos do  $\text{pK}_a$  é de cerca de quatro unidades ou mais, como no presente exemplo, cada espécie pode ser considerada um ácido por si própria. Devido a essa ampla faixa de valores de  $\text{pK}_a$ , o ácido fosfórico é comumente utilizado como tampão em valores de pH que podem variar de 1,23 a 3,23 para o par ácido-base  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , de 6,21 a 8,21 para o par  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  e para o par  $\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$  de 11,3 a 13,3. Isso se deve, pois quando o  $\text{pK}_a$  se iguala ao pH, tem-se uma igualdade de concentração de pares conjugados e, portanto, correspondem a sistemas tampão de eficiência máxima (SKOOG *et. al.*, 2006; BROWN *et. al.*, 2008; FATIBELLO, 2016).

**Tabela 7.** Condições dos ensaios de investigação da estabilidade térmica e em soluções aquosa e tamponada das teluranas **1a** e **1b**.



| Entrada | Condição do Meio Reacional  | pH  | Temperatura (°C) |
|---------|---|-----|------------------|
| 1       | DMSO-d <sub>6</sub> <sup>a</sup>  | -   | 25               |
| 2       | DMSO-d <sub>6</sub> <sup>a</sup>  | -   | 37               |
| 3       | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup>   | 2,0 | 25               |
| 4       | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup>   | 2,0 | 37               |
| 4       | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup>   | 6,5 | 25               |
| 6       | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup>   | 6,5 | 37               |
| 7       | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup> | 7,5 | 25               |
| 8       | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup> | 7,5 | 37               |
| 9       | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup> | 8,0 | 25               |
| 10      | DMSO-d <sub>6</sub> + Sol. Tampão (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ) <sup>b</sup> | 8,0 | 37               |

<sup>a</sup>600 µL; <sup>b</sup>400 µL de DMSO-d<sub>6</sub> e 200 µL de solução tampão

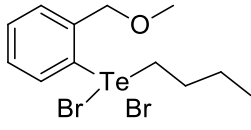
### 3.2.2.2 Avaliação Influência da temperatura na estabilidade química da telurana **1b**

Em um tubo de RMN de 5 mm de diâmetro, 10 mg da telurana (**1b**) foram diluídos em 600 µL de DMSO-d<sub>6</sub>. Em seguida, a condição de cada ensaio foi modificada, em função da variação da temperatura do meio, como pode ser visto na **Tabela 8**.

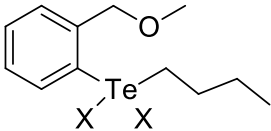
### 3.2.2.3 Avaliação da estabilidade química das teluranas **1a** e **1b** em diferentes solventes

Em um tubo de RMN de 5 mm de diâmetro, 10 mg da telurana (**1a** ou **1b**) foram diluídos em 400 µL DMSO-d<sub>6</sub>. Em seguida, a condição de cada ensaio foi modificada, em função da variação da temperatura e do pH do meio, como pode ser visto na **Tabela 9**.

**Tabela 8.** Condições dos ensaios da estabilidade térmica da telurana **1b**.

|  $\xrightarrow[\text{Temperatura (}^{\circ}\text{C)}]{\text{DMSO-d}_6 / 15 \text{ min}} ?$ |                                    |
|---|------------------------------------|
| Entrada   | Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) |
| 1   | 25                                 |
| 2   | 35                                 |
| 3   | 45                                 |
| 4   | 55                                 |
| 5   | 65                                 |
| 6   | 75                                 |

**Tabela 9.** Condições dos ensaios da estabilidade química das teluranas **1a** e **1b** em diferentes solventes.

|  $\xrightarrow[\text{Solvente 2/15 }^{\circ}\text{C}]{\text{Solvente 1/15 min}} ?$ <p> <b>1a:</b> X = Cl;<br/> <b>1b:</b> X = Br         </p> |           |                                  |                               |
|--|-----------|----------------------------------|-------------------------------|
| Entrada  | Telurana  | Solvente 1                       | Solvente 2                    |
| 1  | <b>1a</b> | DMSO-d <sub>6</sub> <sup>a</sup> | Água Destilada <sup>b</sup>   |
| 2  | <b>1b</b> | DMSO-d <sub>6</sub> <sup>a</sup> | D <sub>2</sub> O <sup>b</sup> |
| 3  | <b>1b</b> | -                                | D <sub>2</sub> O <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>400  $\mu\text{L}$ ; <sup>b</sup>200  $\mu\text{L}$ 

Na sequência outro estudo foi realizado, para a avaliação da estabilidade química em meio aquoso das teluranas **1a** e **1b** quando colocadas juntas no mesmo ensaio.

### 3.2.2.4 Avaliação da estabilidade química em meio aquoso das teluranas **1a** e **1b** no mesmo ensaio

Em um tubo de RMN de 5 mm de diâmetro, 10 mg da telurana **1a** e 10 mg da telurana **1b** foram diluídos em 400  $\mu\text{L}$  DMSO- $\text{d}_6$ . Em seguida, a condição de cada ensaio foi modificada em função da adição de uma solução tampão (pH 7,5), de água deuterada e da variação da temperatura do meio, como pode ser visto na **Tabela 10**.

**Tabela 10.** Condições dos ensaios da estabilidade química em meio aquoso das teluranas **1a** e **1b**, no mesmo, ensaio em diferentes solventes.

| Entrada              | Solvente 2   | pH  | Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) |
|----------------------|--|-----|------------------------------------|
| <b>1<sup>c</sup></b> | -  | -   | 25                                 |
| <b>2</b>             | DMSO- $\text{d}_6$ + Sol. Tampão<br>( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) | 7,5 | 25                                 |
| <b>3</b>             | DMSO- $\text{d}_6$ + Sol. Tampão<br>( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) | 7,5 | 37                                 |
| <b>4</b>             | $\text{D}_2\text{O}$   | -   | 25                                 |

<sup>a</sup>400  $\mu\text{L}$ ; <sup>b</sup>200  $\mu\text{L}$ , <sup>c</sup>realizado em duplicata.

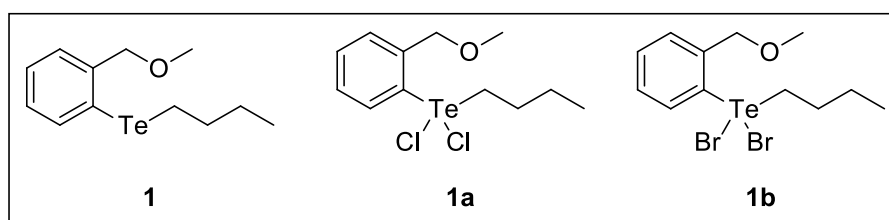
#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As espécies hipervalentes de telúrio vêm ganhando destaque por apresentarem atividades biológicas atuando como inibidores enzimáticos e em outras aplicações terapêuticas (BA *et. al.*, 2010). A estrutura química desses compostos tem relação direta com a sua ação biológica, e estudos de estabilidade química (aquosa e térmica) estão em desenvolvimento.

Dessa maneira, uma série representativa de compostos orgânicos de telúrio, que atuam como inibidores de cisteína e treonina proteases, foi selecionada para síntese e estudo da estabilidade química apresentadas por esses compostos. Os estudos de estabilidade foram realizados através da variação da temperatura e do pH do meio.

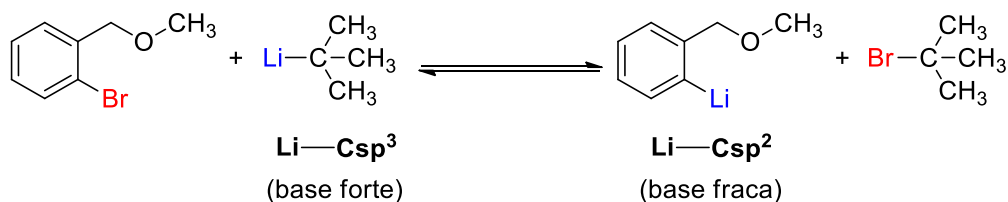
##### 4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE TELÚRIO

Nessa primeira etapa, foi realizada a síntese e caracterização dos compostos: 1-(butiltelanil)-2-(metoximetil)benzeno (**1**), 1-[butil(dicloro)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1a**) e 1-[butil(dibromo)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1b**), como pode ser visto na **Figura 9**.



**Figura 9.** Compostos orgânicos de telúrio sintetizados.

Para que as possíveis relações entre a estrutura e as propriedades físico-químicas pudessem ser determinadas, a cadeia carbônica do éter 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno (**3**) foi escolhida como estrutura padrão das moléculas estudadas. Esta escolha se deu pelos seguintes motivos: *i*) a presença do átomo de oxigênio do éter, ligado ao carbono benzílico, favorece a reação de *orto*-metalação, podendo ser considerado um grupo *orto*-dirigente; *ii*) a presença bromo na posição *orto* ao substituinte propicia a reação de troca metal-halogênio, com a utilização de reagentes orgânicos de lítio (ex. *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *terc*-BuLi) para tanto. A reação é favorecida quando o novo R-Li formado é uma base mais fraca (carbânion mais estável) que o R-Li de partida (**Esquema 10**).



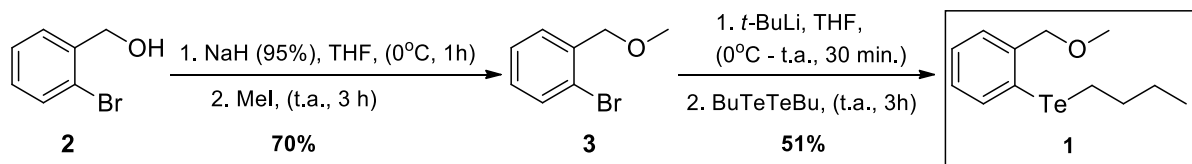
**Esquema 10.** Reação de troca metal-halogênio entre o 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno e o *tert*-BuLi.

Nesse cenário o *tert*-BuLi deve ser utilizado na reação de troca metal-halogênio por originar como subproduto o brometo de *tert*-butila, um haleto impedido estericamente, o que impossibilita o ataque nucleofílico do novo organolítio gerado a este haleto, ajudando a evitar a formação de um possível produto de alquilação do anel, levando ao produto de interesse (OMORI, 2005).

A reação de *orto*-litação através da troca metal-halogênio é uma metodologia versátil e de grande valia em síntese orgânica, pois é uma alternativa à reação de *orto*-metalação utilizando reagentes de Grignard. O maior número de rotas sintéticas existentes para compostos organolitiados do que para reagentes de Grignard, possibilita a obtenção de uma variedade maior de grupos R em R-Li para a transferência de um novo centro metálico (EISCH, 2002). Além disso, a reação de *orto*-metalação também permite a inserção de diferentes grupos diretamente ao anel aromático, incluindo heteroátomos como enxofre, selênio e telúrio.

#### 4.1.1 Síntese do 1-(butiltelanil)-2-(metoximetil)benzeno (1)

A síntese do composto **1** foi realizada em duas etapas, sendo a primeira a síntese do precursor 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno (**2**) e a segunda a síntese do telureto (**1**) correspondente (**Esquema 11**).



\*BuTeTeBu: ditelureto de dibutila

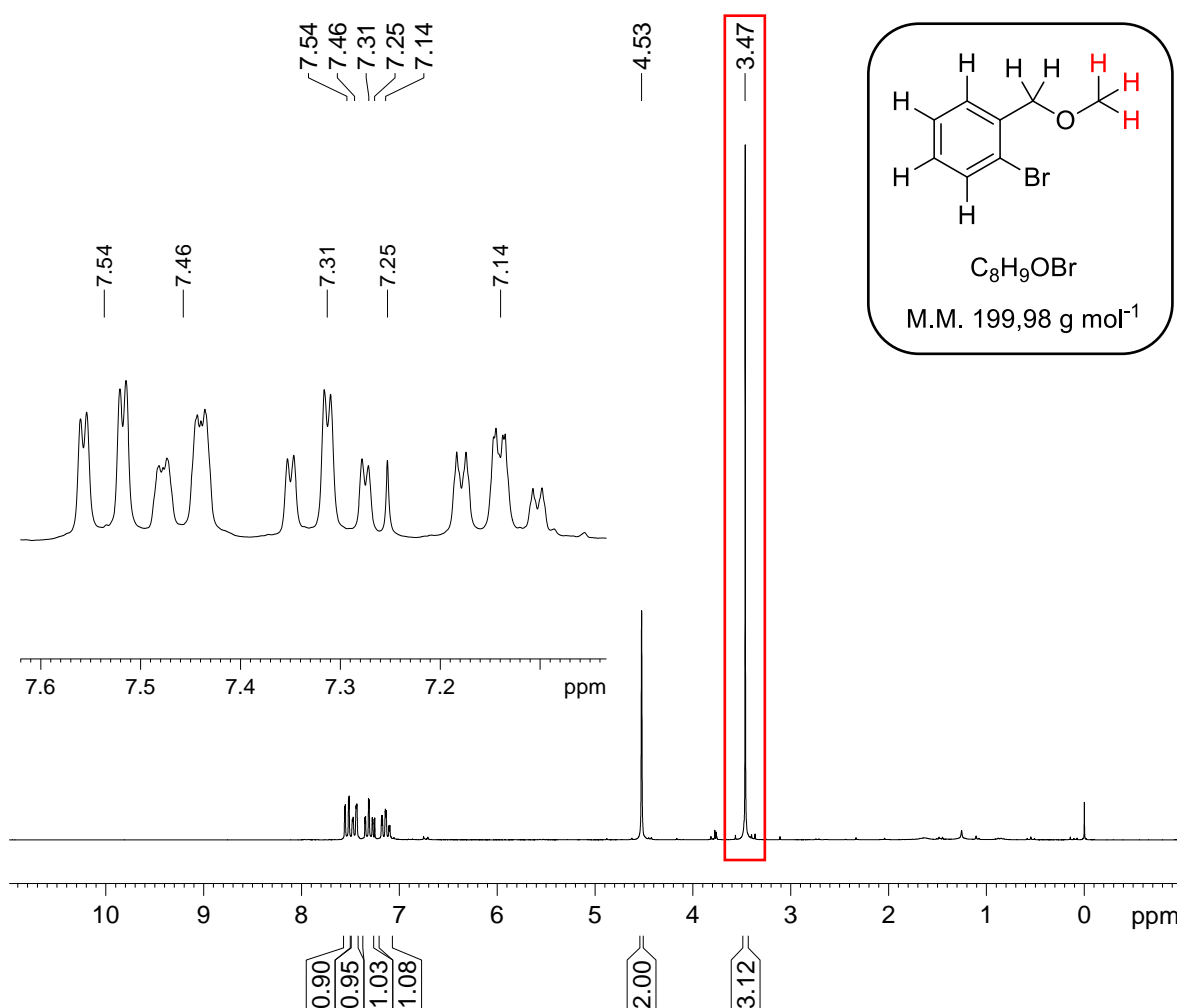
**Esquema 11.** Rota sintética utilizada para a síntese do composto **1**.

A rota sintética utilizada para a síntese do telureto **1** foi iniciada com a preparação do precursor **3**. Para tanto, o álcool *o*-bromobenzílico (**2**) foi adicionado a uma solução de hidreto de sódio (95%) em THF levando a formação do alcóxido correspondente. Na sequência, o intermediário foi capturado *in situ* com iodeto de metila através de uma reação



de substituição nucleofílica de segunda ordem ( $S_N2$ ). A purificação do éter (**3**) foi realizada por meio de uma filtração sílica *flash gel* e o produto de interesse foi obtido na forma de um líquido amarelado com 70% de rendimento.

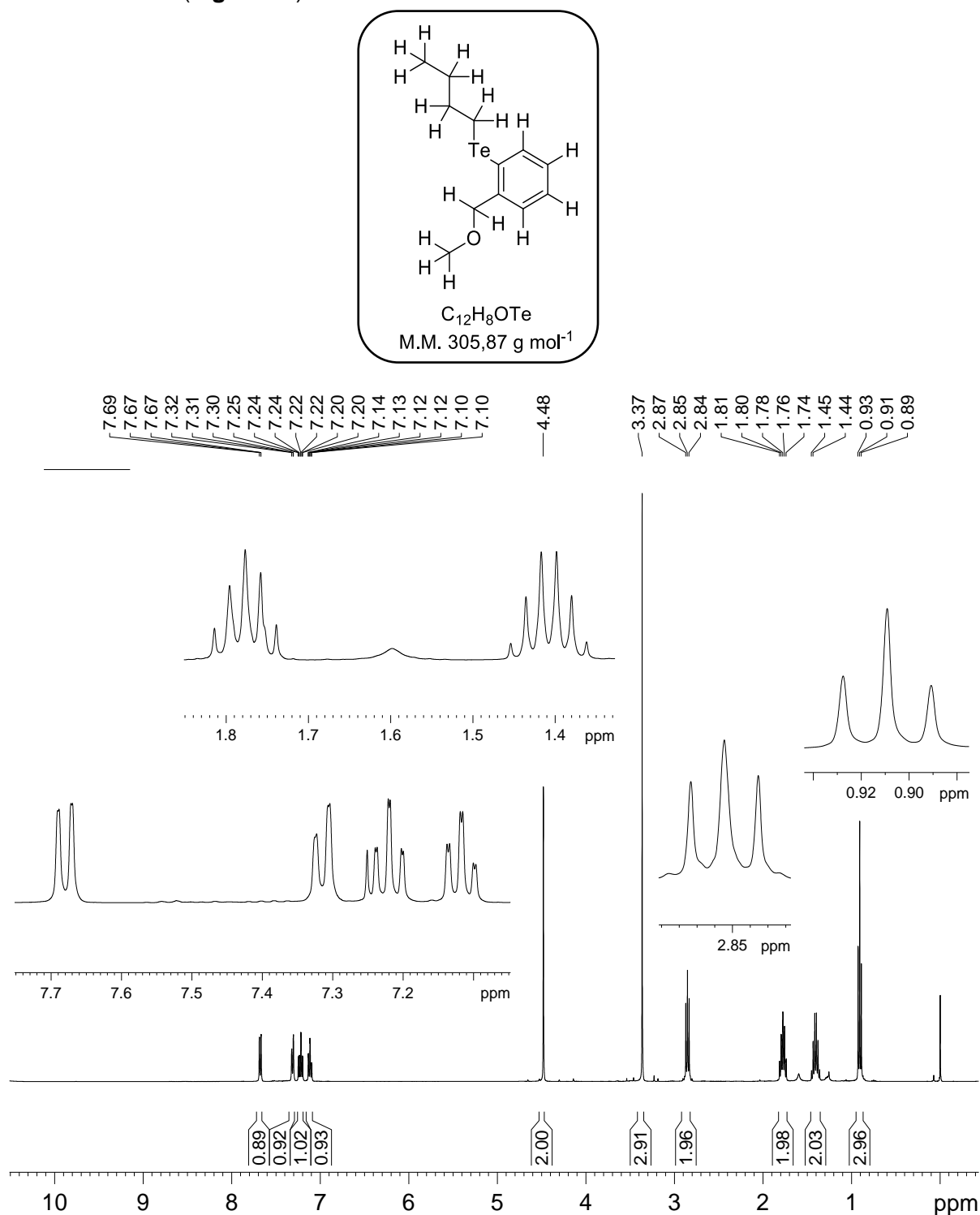
A formação do precursor **3** foi evidenciada, principalmente, ao analisar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto e observar a presença de um sinal característico dos hidrogênios da metila ligada ao oxigênio benzílico, com deslocamento químico em 3,47 ppm, multiplicidade igual a 1 (simpleto) e integral para três hidrogênios, confirmando a metilação do oxigênio (**Figura 10**).



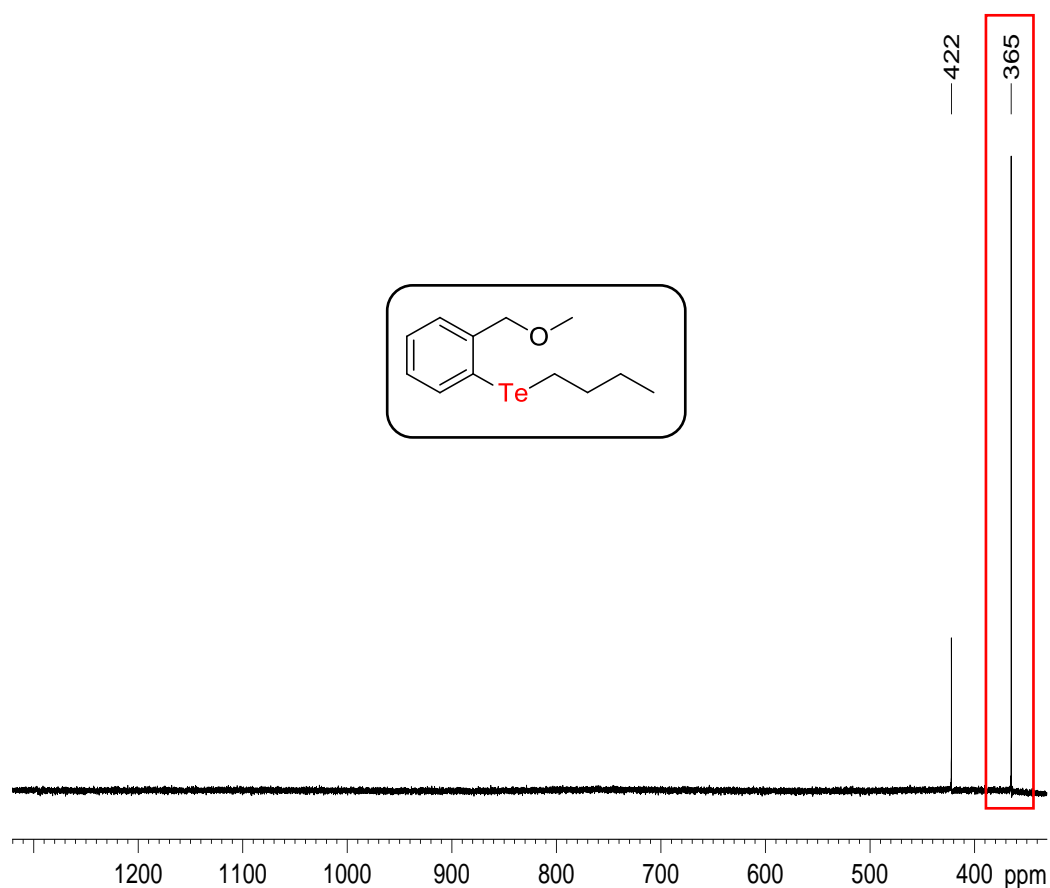
**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto **3**. Em destaque, o simpleto atribuído aos hidrogênios da metila ligada ao oxigênio benzílico.

Após isso, o éter **3** foi submetido a uma reação de troca metal-halogênio, utilizando o *tert*-BuLi, e a espécie litiada foi capturada utilizando o ditelureto de dibutila como eletrófilo, previamente sintetizado, levando ao telureto **1**. O resíduo foi purificado via cromatografia líquida em coluna de sílica gel, e foi obtido um líquido amarelo-claro, com 51% de rendimento. A formação do telureto **1** foi evidenciada, sobretudo, pela análise do

espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos sinais característicos dos hidrogênios metilênicos e metílicos do grupo butila: sendo um tripleto em 2,85 ppm ( $-\text{Te}-\text{CH}_2-$ ;  $^3J = 7,58$  Hz); um quinteto em 1,77 ppm ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ;  $^3J = 7,53$  Hz), um sexteto em 1,41 ppm ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ;  $^3J = 7,48$  Hz) e um tripleto em 0,91 ppm ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ;  $^3J = 7,30$  Hz – **Figura 11**). No espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$ , foi possível observar um sinal em 365 ppm confirmando a inserção do telúrio no anel aromático (**Figura 12**).



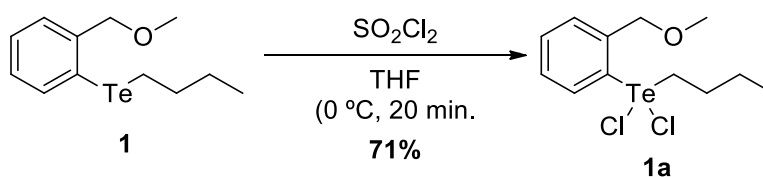
**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 1.



**Figura 12.** Espectros de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, padrão externo:  $\text{PhTeTePh}$  – 422 ppm) do composto **1**.

#### 4.1.2 Síntese da 1-[butil(dicloro)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1a**)

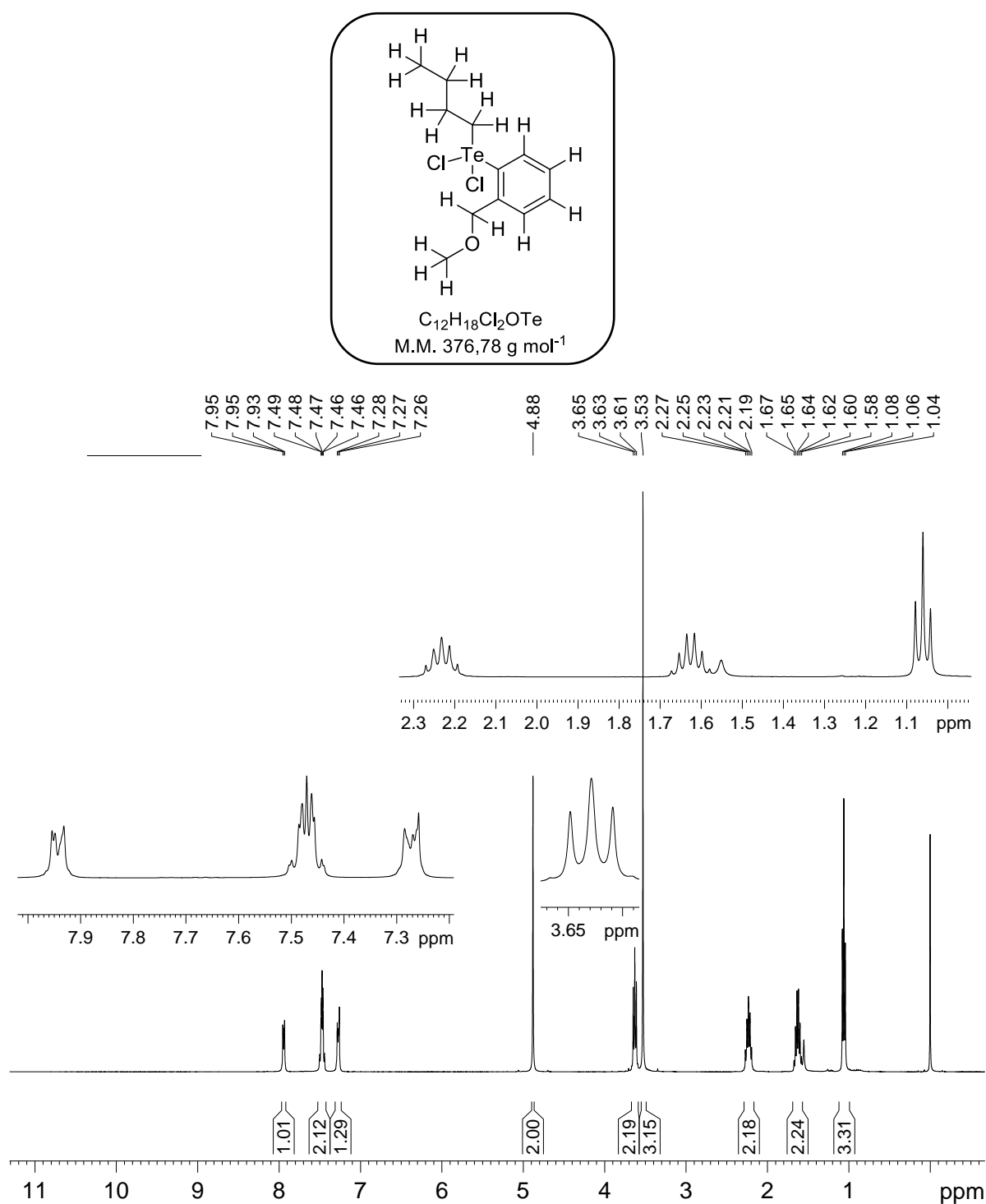
A rota sintética utilizada para a obtenção da telurana diclorada **1a** foi realizada oxidando o telureto **1** com cloreto de sulfúria ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) em THF a 0 °C (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Rota sintética utilizada para a síntese do composto **1a**.

O resíduo foi purificado por recristalização, utilizando uma mistura de solventes hexanos/éter etílico (2:1), e o produto foi obtido na forma de um sólido branco com 71% de rendimento. A obtenção da telurana **1a** foi comprovada, após sua caracterização via RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{125}\text{Te}$ . Vale ressaltar que a estrutura química da telurana **1a** é análoga a do seu precursor, o telureto **1**, e portanto, os sinais observados nos espectros de RMN para

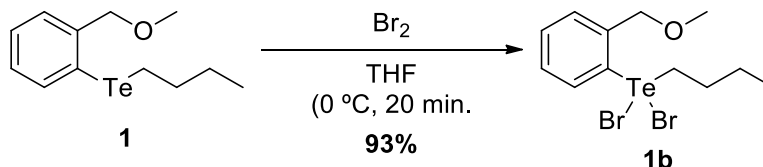
os dois compostos são muito semelhantes, diferenciando-se mais pronunciadamente no deslocamento químico relacionado ao carbono metilênico ligado ao telúrio ( $-\text{CH}_2\text{Te}$ ). A telurana **1a** possui dois átomos de cloro ligados diretamente ao átomo de telúrio, o que faz com que os átomos de hidrogênio e carbono próximos ao telúrio fiquem mais desblindados eletronicamente, e por isso, apresentem um deslocamento químico maior em relação ao telureto **1**, inclusive gerando mudanças no deslocamento químico do próprio telúrio, como pode ser visto nas **Figuras 13 e 15**.



**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto **1a**.

#### 4.1.3 Síntese da 1-[butil(dibromo)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1b**)

A rota sintética utilizada para a obtenção da telurana **1b**, foi realizada oxidando-se o telureto **1** com bromo ( $\text{Br}_2$ ) em THF a 0 °C (**Esquema 13**).



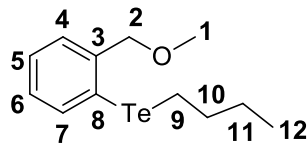
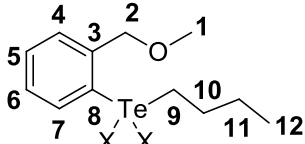
**Esquema 13.** Rota sintética utilizada para a síntese do composto **1b**.

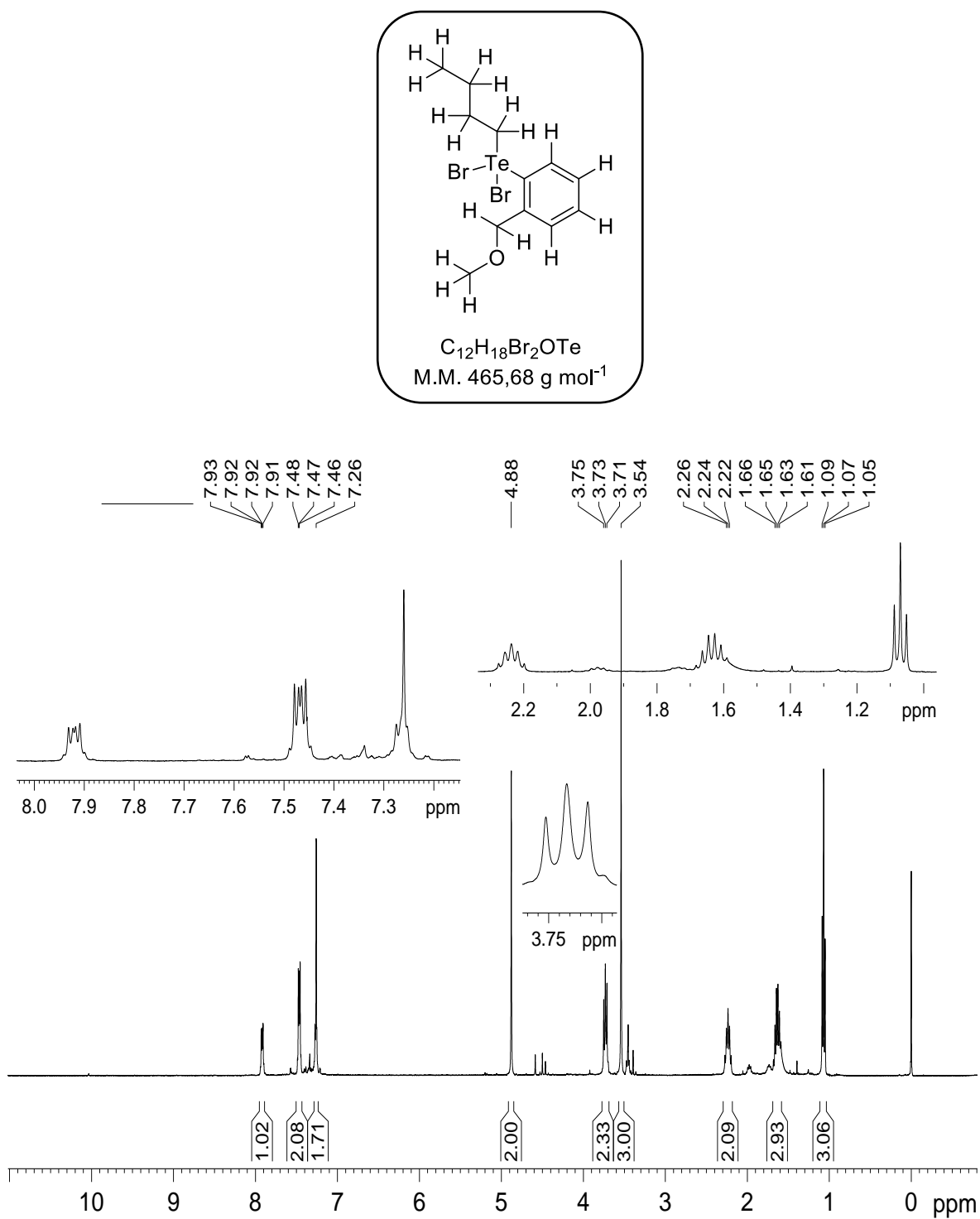
O produto foi obtido com 93% de rendimento, não havendo a necessidade de purificação. A obtenção da telurana **1a** foi evidenciada, principalmente após sua caracterização via RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{125}\text{Te}$ . A estrutura química da telurana **1b** é análoga à da telurana **1a**, diferenciando-se apenas no fato de possuir dois átomos de bromo ligados diretamente ao telúrio, ao invés de cloro. A inserção dos átomos de cloro ou bromo no elemento telúrio alteram os deslocamentos químicos dos sinais das teluranas diclorada (**1a**) e dibromada (**1b**), quando comparadas entre si e com o telureto **1**, como pode ser visto na **Tabela 11**.

A eletronegatividade associada aos halogênios cloro (3,0 eV) e bromo (2,8 eV) fazem com que os átomos de hidrogênio, carbono e telúrio próximos a esses elementos fiquem mais desblindados eletronicamente, fato que provoca um aumento no deslocamento químico nos sinais de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{125}\text{Te}$  maior na telurana diclorada (**1a**) do que na dibromada (**1b**) e das duas ainda maior que no telureto **1**.

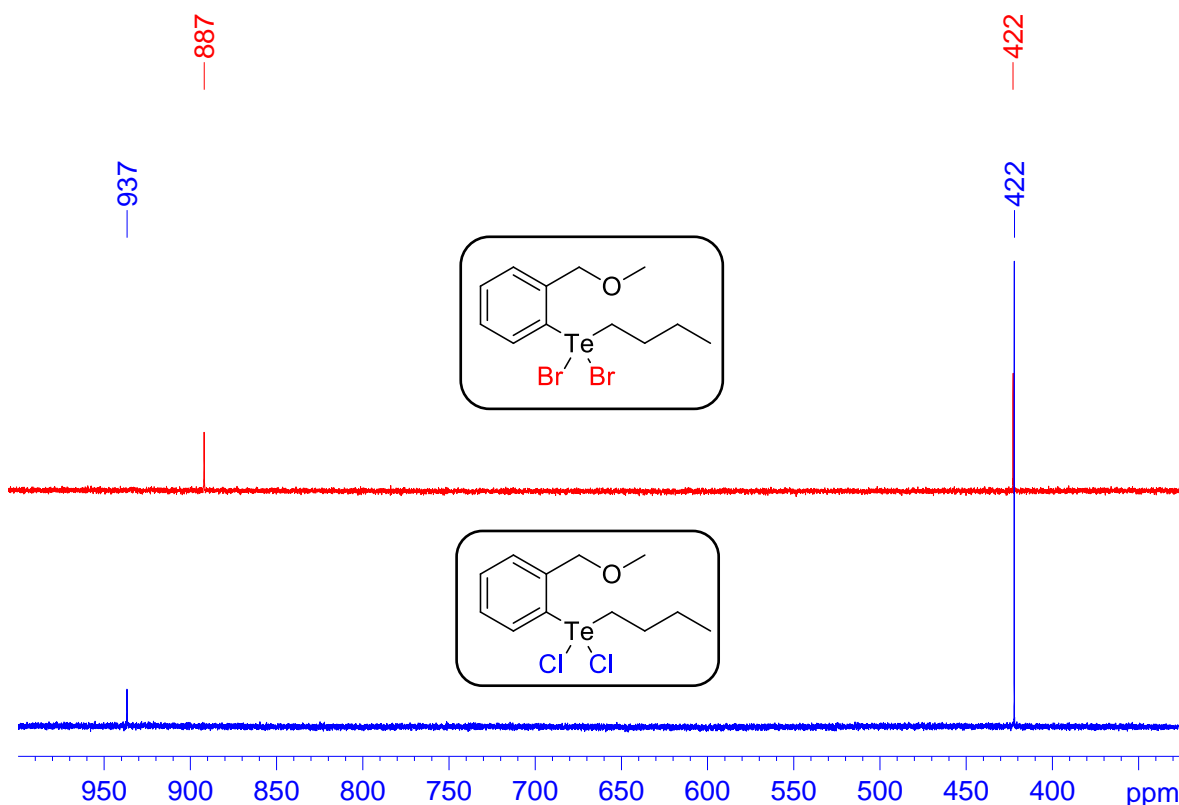
Duas características intrínsecas ao elemento bromo influenciam diretamente o deslocamento químico dos sinais da telurana dibromada, quando comparada com a telurana diclorada nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{125}\text{Te}$ , que seriam a sua menor eletronegatividade e maior raio atômico. Devido a este fato, poderia se pensar que, a desblindagem eletrônica nos átomos de hidrogênio, carbono e telúrio provocada por esse elemento será menos efetiva, e por consequência os deslocamentos químicos, observados nos espectros de RMN deverão ser menores. Porém, os deslocamentos químicos analisados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  da telurana dibromada não foram tão diferentes em relação ao da telurana diclorada, e para alguns sinais não seguiu o esperado (**Figura 14**). Por outro lado, ao analisar os espectros de  $^{125}\text{Te}$ , a diferença entre os deslocamentos químicos dos sinais de telúrio chegou a ser de quase 100 ppm para menos na telurana dibromada em relação a telurana diclorada como pode ser visto na **Figura 15**.

**Tabela 11.** Deslocamentos químicos (ppm) observados nos espectros de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS),  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) e  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) dos compostos **1**, **1a** e **1b**.

| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Telureto 1</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Telurana 1a:</b> X = Cl<br/><b>Telurana 1b:</b> X = Br</p> </div> </div> |                       |                          |                            |                       |                          |                            |                       |                          |                            |
|--|-----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
| #  | Composto 1            |                          |                            | Composto 1a           |                          |                            | Composto 1b           |                          |                            |
|  | $^1\text{H}$<br>(ppm) | $^{13}\text{C}$<br>(ppm) | $^{125}\text{Te}$<br>(ppm) | $^1\text{H}$<br>(ppm) | $^{13}\text{C}$<br>(ppm) | $^{125}\text{Te}$<br>(ppm) | $^1\text{H}$<br>(ppm) | $^{13}\text{C}$<br>(ppm) | $^{125}\text{Te}$<br>(ppm) |
| 1  | 3,47                  | 57,7                     | 365                        | 3,53                  | 58,2                     | 937                        | 3,54                  | 58,5                     | 832                        |
| 2  | 4,53                  | 78,0                     |                            | 4,88                  | 73,9                     |                            | 4,88                  | 74,0                     |                            |
| 3  | -                     | 141,7                    |                            | -                     | 133,9                    |                            | -                     | 132,5                    |                            |
| 4  | 7,68                  | 136,7                    |                            | 7,26                  | 131,2                    |                            | 7,26                  | 130,1                    |                            |
| 5  | 7,32                  | 128,5                    |                            | 7,47                  | 128,6                    |                            | 7,47                  | 128,7                    |                            |
| 6  | 7,22                  | 128,4                    |                            | 7,47                  | 129,7                    |                            | 7,47                  | 129,9                    |                            |
| 7  | 7,11                  | 127,1                    |                            | 7,93                  | 132,0                    |                            | 7,92                  | 131,2                    |                            |
| 8  | -                     | 116,6                    |                            | -                     | 139,2                    |                            | -                     | 139,2                    |                            |
| 9  | 2,85                  | 33,6                     |                            | 3,63                  | 47,4                     |                            | 3,73                  | 45,3                     |                            |
| 10   | 1,78                  | 25,2                     |                            | 2,23                  | 26,9                     |                            | 2,24                  | 26,9                     |                            |
| 11   | 1,39                  | 13,4                     |                            | 1,64                  | 24,6                     |                            | 1,63                  | 24,5                     |                            |
| 12   | 0,91                  | 7,6                      |                            | 1,06                  | 13,6                     |                            | 1,07                  | 13,6                     |                            |



**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto **1b**.



**Figura 15.** Espectros de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo: PhTeTePh – 422 ppm) dos compostos **1a** e **1b**.

#### 4.2 INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA DOS COMPOSTOS DE TELÚRIO

A segunda etapa deste trabalho consistiu na avaliação das propriedades físico-químicas dos compostos orgânicos de telúrio de interesse em meios orgânico (DMSO), e em misturas de solventes orgânico e água empregando a RMN de  $^{125}\text{Te}$  como ferramenta principal de análise. Os estudos envolvendo a técnica de Ressonância Magnética Nuclear de  $^{125}\text{Te}$  foram realizados no Centro de Ressonância Magnética Nuclear da UFPR em colaboração com o Prof. Dr. Andersson Barison e cooperação do doutorando Leociley R. A. Menezes.

Como dito, as organoteluranas **1a** e **1b** apresentam atividade biológica como inibidores enzimáticos (PIOVAN; ALVES; *et al.*, 2011; PIOVAN; WU; *et al.*, 2011; PIOVAN *et al.*, 2014) e, mediante a suposição de que um dia possam ser protótipos estruturais para fármacos contendo telúrio, assumiu-se que estes possíveis fármacos seriam administrados por via oral.

Os medicamentos administrados pela via oral são engolidos da mesma forma que os alimentos, para que as substâncias neles presentes, passem pelo sistema digestório e sejam absorvidas através da mucosa gástrica e do intestino, de modo a chegarem à



circulação sanguínea e ser distribuídos pelo organismo até alcançarem o alvo (SILVA, 2010).

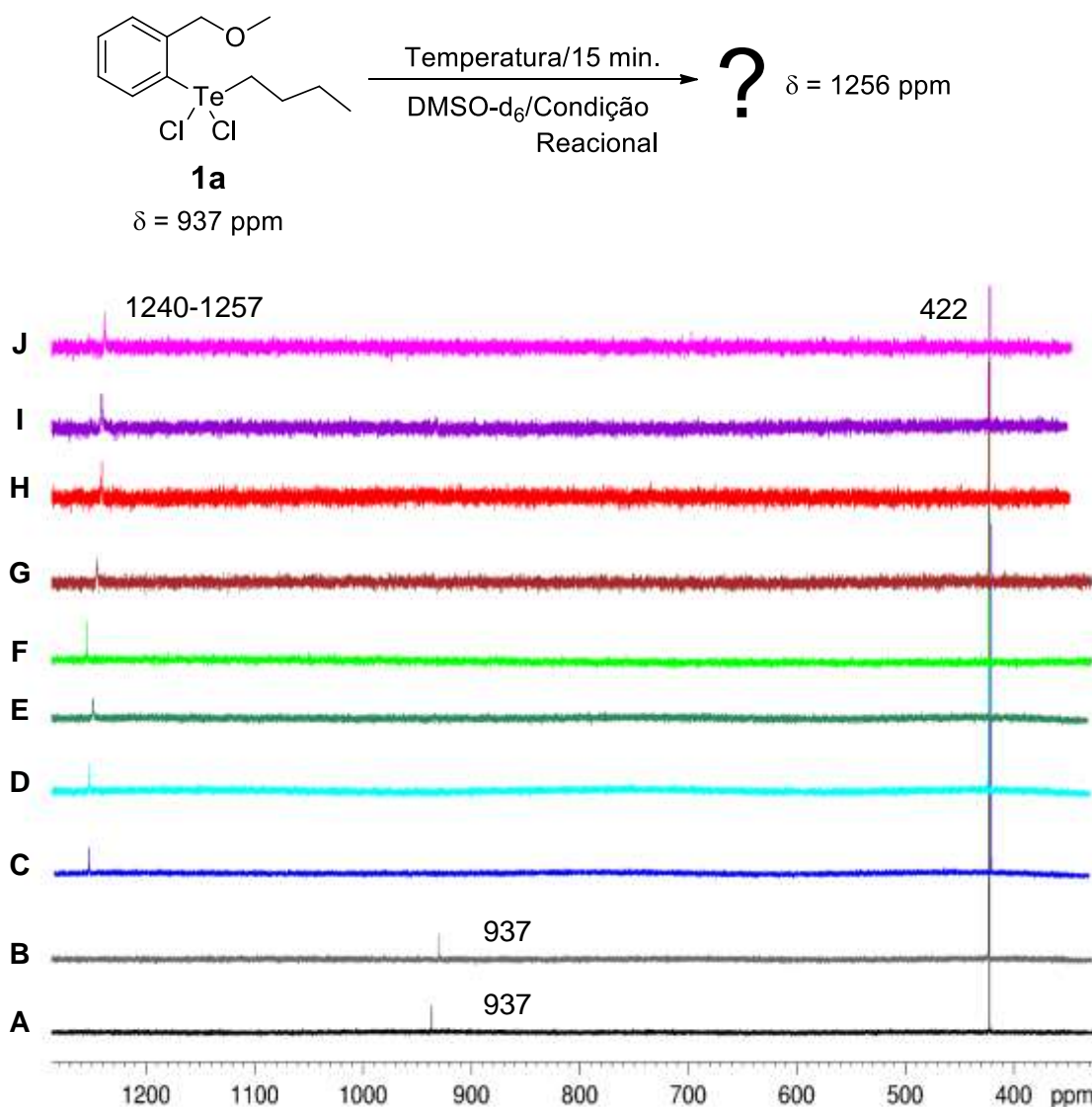
Nesse cenário, a investigação da estabilidade química do composto, candidato a fármaco, em diferentes soluções aquosa e tamponada (em diferentes condições de pH) e térmica (em diferentes temperaturas) foram realizadas, visto que o pH de algumas regiões do corpo humano podem variar da seguinte maneira: pH = 1 (estômago), pH = 6,5 (intestino fino), pH = 7,4 (sangue, tecidos e bioensaios) e pH = 8 (intestino grosso), e que a temperatura do corpo humano é considerada ideal variando entre 36 °C e 36,7 °C (KERNS e DI, 2008).

#### 4.2.1 Influência da variação do pH e da temperatura

A telurana **1a** foi escolhida como modelo para o estudo dos compostos hipervalentes de telúrio, visto a conhecida estabilidade da ligação hipervalente (Te-Cl) a ser investigada. Inicialmente, a telurana foi dissolvida em DMSO-d<sub>6</sub> e analisada via RMN de <sup>125</sup>Te nas temperaturas de 25 e 37 °C. Posteriormente, o composto **1a** foi exposto a misturas de soluções de DMSO-d<sub>6</sub>/solução tampão, e após 15 min espectros de RMN de <sup>125</sup>Te foram adquiridos (**Tabela 7**). Vale ressaltar que para cada ensaio realizado, foi feita uma varredura na faixa espectral de 0 a 3000 ppm.

Nos espectros referentes às análises realizadas em DMSO-d<sub>6</sub>, foi possível observar um sinal em 937 ppm, nas temperaturas de 25 e 37 °C (**Figura 16**, A e B). Porém, quando foi adicionada ao meio soluções tampão (pH 2,0; 6,5; 7,5 e 8,0), foi observado apenas um novo sinal ao redor de 1256 ppm (**Figura 16**, C-J).

A análise dos espectros apresentados na **Figura 16**, demonstra que a telurana **1a** foi estável apenas em DMSO-d<sub>6</sub> nas temperaturas de 25 °C e 37 °C. Por outro lado, o aparecimento de um novo sinal na região de 1256 ppm e desaparecimento do sinal em 937 ppm, são indícios de uma menor estabilidade do composto **1a** em presença de água nas diferentes condições de pH e temperatura. Vale ressaltar que este comportamento foi observado em todos os ensaios em meio orgânico-aquoso (DMSO-d<sub>6</sub>/solução tampão), independentemente do pH e da temperatura.

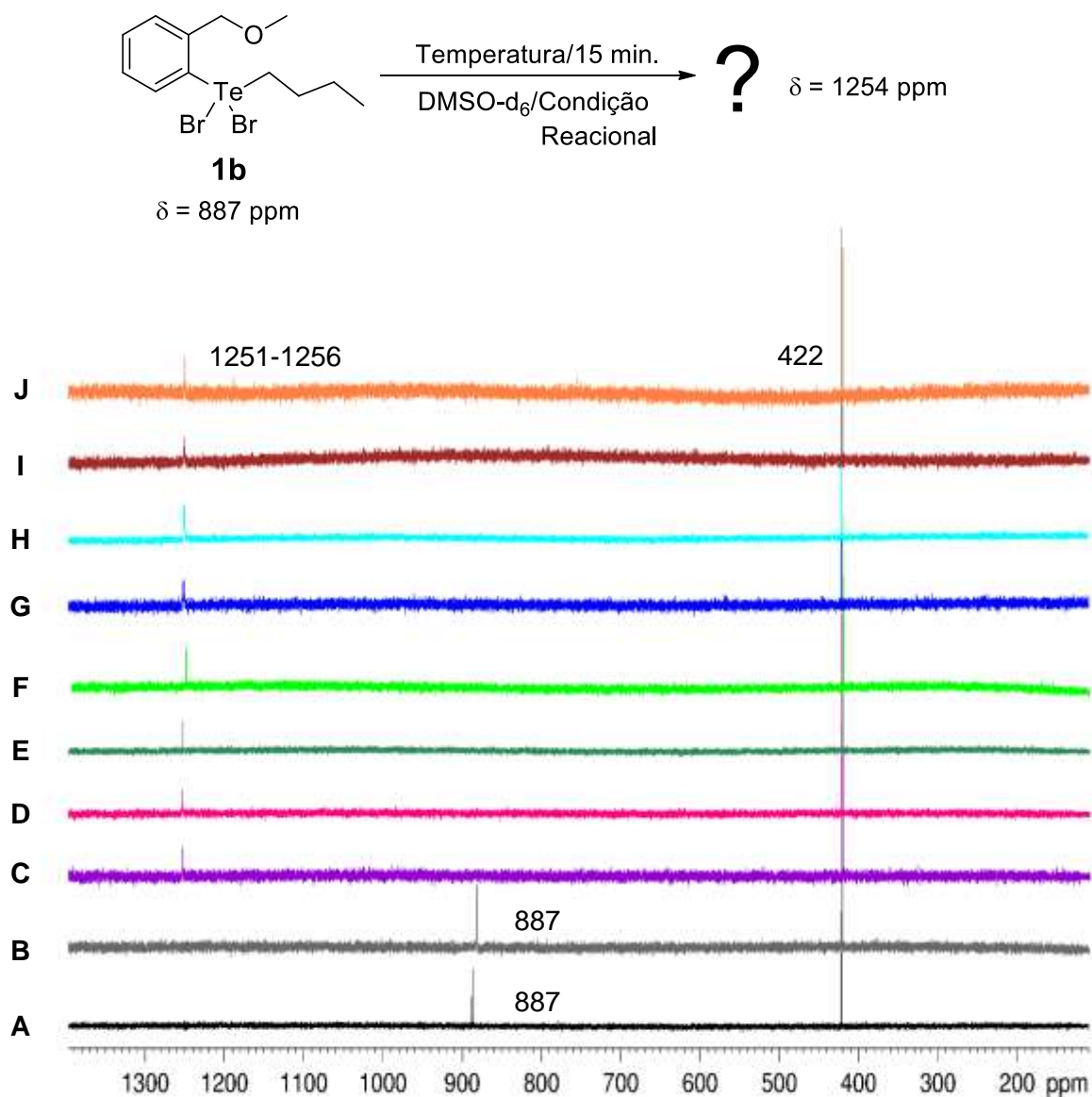


**Figura 16.** Espectros de RMN de <sup>125</sup>Te (126,2 MHz, padrão externo: PhTeTePh – 422 ppm) do composto **1a**: A: DMSO-d<sub>6</sub> (25 °C); B: DMSO-d<sub>6</sub> (37 °C); C: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 2 (25 °C); D: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 2 (37 °C); E: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 6,5 (25 °C); F: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 6,5 (37 °C); G: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 7,5 (25 °C); H: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 7,5 (37 °C); I: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 8,0 (25 °C); J: DMSO-d<sub>6</sub>/Tampão pH 8,0 (37 °C).

De forma a avaliar o efeito do halogênio na estabilidade química das teluranas em meio organo-aquoso, uma segunda bateria de ensaios foi realizada com a telurana dibromada (**1b**). O composto **1b** foi exposto a misturas de soluções de DMSO-d<sub>6</sub>/solução tampão, e após 15 min espectros de RMN de <sup>125</sup>Te foram adquiridos nas temperaturas de 25 °C e 37 °C (**Tabela 7**).

Nos espectros referentes às análises realizadas em DMSO-d<sub>6</sub>, foi possível observar um sinal em 887 ppm, nas temperaturas de 25 e 37 °C (**Figura 17**, A e B). Porém, quando

foi adicionada ao meio além de DMSO- $d_6$ , soluções tampão (pH 2,0; 6,5, 7,5 e 8,0), observou-se o aparecimento de um novo e único sinal na região de 1256 ppm (**Figura 17**, C-J).



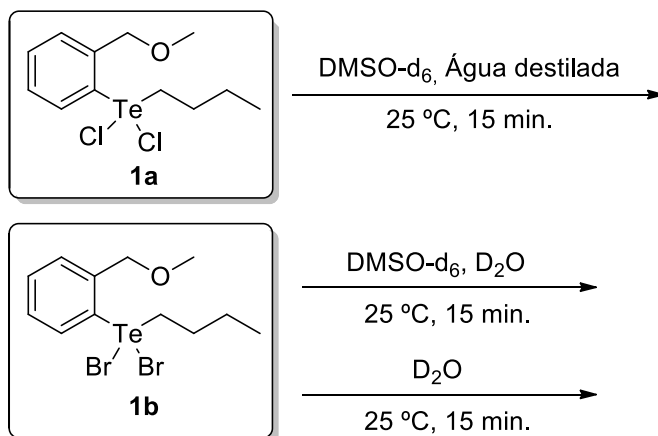
**Figura 17.** Espectros de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, padrão externo:  $\text{PhTeTePh}$  – 422 ppm) do composto **1b**: A: DMSO- $d_6$  (25 °C); B: DMSO- $d_6$  (37 °C); C: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 2 (25 °C); D: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 2 (37 °C); E: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 6,5 (25 °C); F: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 6,5 (37 °C); G: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 7,5 (25 °C); H: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 7,5 (37 °C); I: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 8,0 (25 °C); J: DMSO- $d_6$ /Tampão pH 8,0 (37 °C).

Nos ensaios realizados para a avaliação da estabilidade química, evidenciou-se que em misturas de solvente orgânico e meios aquosos sob diferentes pH's e temperaturas, os deslocamentos químicos das teluranas **1a** e **1b** desaparecem e há o surgimento de um novo sinal na faixa espectral na região de 1251 a 1256 ppm no RMN de  $^{125}\text{Te}$ ,

independentemente do valor do pH. Os resultados observados nesses testes de certa maneira não eram esperados, uma vez que Piovan e colaboradores (2014) relataram um estudo, em que as teluranas **1a** e **1b**, são estáveis em diferentes condições tais como: DMSO- $d_6$ , DMSO- $d_6$ /água deuterada e DMSO- $d_6$ /solução tampão (Tris/DCl) em pH 7,2 a 37°C.

Apesar de algumas condições dos ensaios propostos nesta dissertação, serem diferentes das descritas na literatura (PIOVAN et al., 2014), como por exemplo, a escolha do tampão a ser utilizado como sendo o fosfato de sódio e potássio ao invés do Tris/DCl em  $D_2O$ , com variação do pH do meio de 2,0 a 8,0, as condições aqui apresentadas já foram utilizadas em ensaios biológicos no pH 6,0 e nenhuma menção a respeito da estabilidade foi proferida (PIOVAN; ALVES; *et al.*, 2011).

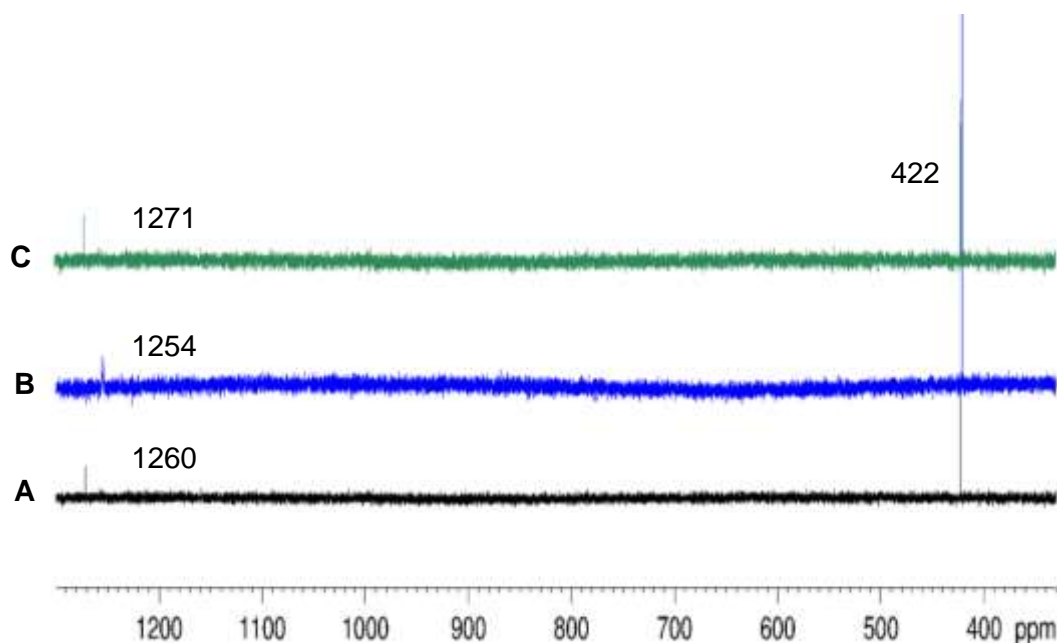
Nesse sentido, com o objetivo de avaliar se haveria alguma influência das soluções tampão ( $H_3PO_4/KH_2PO_4$ ;  $KH_2PO_4/Na_2HPO_4$ ) utilizadas nos ensaios de estabilidade química, novos testes foram realizados com as teluranas **1a** e **1b** utilizando como meio reacional as misturas DMSO- $d_6$ /Água destilada, DMSO- $d_6$ / $D_2O$  e somente em  $D_2O$  como pode ser visto a seguir no **Esquema 14**.



**Esquema 14.** Condições dos ensaios de estabilidade química das teluranas **1a** e **1b** nos meios orgânico-aquoso e aquoso via RMN de  $^{125}Te$ .

Assim, tanto para os espectros adquiridos em meio orgânico-aquoso (DMSO- $d_6$ /água destilada ou DMSO- $d_6$ / $D_2O$  - **Figura 18**, A e B) ou apenas em  $D_2O$  (**Figura 18**, C) foi possível observar apenas sinais com deslocamentos químicos entre 1254 e 1271 ppm, condizentes com aqueles observados para os ensaios realizados em solução tampão (**Figura 16** e **Figura 17**).

Com estes experimentos foi demonstrado que uma nova espécie de telúrio é formada independentemente da organotelurana de origem (**1a** ou **1b**) e ainda, que esta nova espécie é derivada de uma reação com a água, sendo o parâmetro pH (valor ou natureza) irrelevante.



**Figura 18.** Espectros de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, padrão externo:  $\text{PhTeTePh}$  – 422 ppm). A: composto **1a** em  $\text{DMSO-d}_6/\text{Água}$  destilada (25 °C), B: composto **1b** em  $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$  (25 °C); C: composto **1b** em  $\text{D}_2\text{O}$  (25 °C).

Uma possível explicação para o fenômeno observado foi proposta por Silva e Andrade (2015) que avaliaram a estabilidade térmica das organoteluranas **1a** e **1b** em  $\text{DMSO-d}_6/\text{sol. tampão}$  (Tris/DCl em  $\text{D}_2\text{O}$ ) no pH 7,5 nas temperaturas de (25, 37, 50, 60 e 70) e observaram que uma espécie com deslocamento químico de 1266 ppm era formada e assumiram que esta espécie tratava-se de um teluróxido. No entanto, os autores descrevem que somente nas temperaturas iguais ou maiores a 60 °C para a telurana **1a** e 70 °C para a telurana **1b**, ocorria a formação do teluróxido (**Esquema 4**) sendo que o fator solvente não foi considerado.

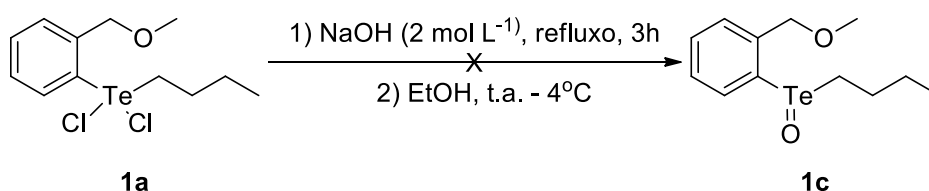
Os dados apresentados na literatura (Silva e Andrade, 2015), foram de encontro aos resultados obtidos neste trabalho (**Figuras 16, 17 e 18**) no que diz respeito à observação da formação de uma nova espécie de telúrio com deslocamento químico na faixa de 1250 a 1270 ppm via RMN de  $^{125}\text{Te}$ . Porém, durante os ensaios realizados nesta dissertação com as teluranas **1a** e **1b** foi observado o aparecimento dessa nova espécie sem a necessidade do aumento da temperatura do meio até 60 ou 70 °C, independentemente da variação do pH ou ainda na ausência de soluções tampão.

No entanto, a atribuição desse novo sinal observado na faixa espectral de 1250 a 1270 ppm via RMN de  $^{125}\text{Te}$  à formação de um novo composto, sendo este um teluróxido, somente através da comparação com dados de deslocamentos químicos relatados na literatura para a ligação  $\text{Te}=\text{O}$ , não evidencia totalmente esse composto nas condições estudadas. Nesse sentido, viu-se a necessidade da tentativa de síntese e caracterização do possível teluróxido formado durante os ensaios realizados com as teluranas **1a** e **1b**.

#### 4.2.2 Tentativa de síntese do 1-(butil- $\lambda^4$ -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno (**1c**)

Diante da proposta de formação de um teluróxido, de estrutura análoga às teluranas **1a** e **1b**, durante a realização dos ensaios de estabilidade química em meios orgânico-aquoso e aquoso citados anteriormente, decidiu-se que a síntese e caracterização espectroscópica do possível teluróxido formado seria fundamental para esclarecer a suspeita acerca da natureza do produto.

Para tanto, a primeira rota sintética proposta para a obtenção do teluróxido de interesse, foi realizada a partir da telurana diclorada (**1a**), utilizando como agente oxidante o hidróxido de sódio (SILBERMAN *et al.*, 2016), como pode ser visto no **Esquema 15**.

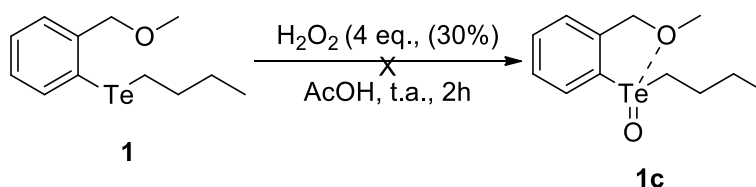


**Esquema 15.** Rota sintética utilizada para a tentativa de obtenção do 1-(butil- $\lambda^4$ -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno via reação de oxidação utilizando  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$  (SILBERMAN *et al.*, 2016).

A metodologia utilizada leva a formação de hidratos de telúrio em meio básico e, por esse motivo foi utilizado um excesso de base com o intuito de levar a formação do teluróxido (**1c**). Há relatos na literatura (KNOCHEL e MOLANDER, 2014), de que compostos hipervalentes de selênio di-halogenados, as selenuranas, são facilmente hidrolisados em meio alcalino aos selenóxidos correspondentes. No entanto, a reação não foi bem-sucedida, sendo obtido um óleo alaranjado de difícil extração e isolamento do meio aquoso, não sendo possível a caracterização.

Dessa maneira, foram utilizadas novas metodologias de obtenção de sulfóxidos e selenóxidos, para a síntese do teluróxido de estrutura análoga às teluranas **1a** e **1b**.

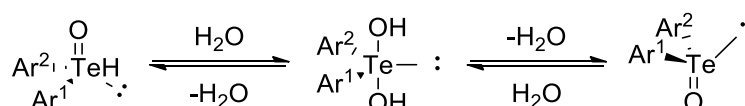
A segunda rota sintética proposta para a preparação do 1-(butil- $\lambda^4$ -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno, foi realizada a partir do telureto **1**, utilizando como agente oxidante a água oxigenada ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (GOLCHOUBIAN, 2007), como pode ser visto **Esquema 16**, sendo considerada uma metodologia clássica para a obtenção de sulfóxidos e selenóxidos.



**Esquema 16.** Rota sintética utilizada para a tentativa de obtenção do 1-(butil- $\lambda^4$ -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno via reação de oxidação utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  (GOLCHOUBIAN, 2007).

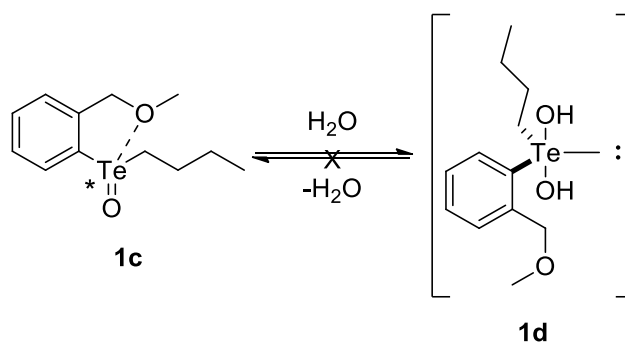
A tentativa de síntese do teluróxido via oxidação do telureto **1** com peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) não foi bem-sucedida, dando origem a um sólido branco o qual não apresentou sinal no RMN de  $^{125}\text{Te}$  na faixa espectral de 200 a 2000 ppm, indicando que não houve a formação de um produto contendo telúrio. A caracterização via RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi realizada, porém a interpretação dos espectros foi inconclusiva, visto que os sinais observados no espectro de  $^1\text{H}$  estavam muito alargados, e no espectro de  $^{13}\text{C}$  haviam mais sinais do que o correspondente a molécula de interesse.

A síntese do teluróxido **1c** utilizando uma solução de  $\text{H}_2\text{O}_2$  como agente oxidante, se torna desafiadora a partir do momento em que a literatura (DETTY, 1991) relata a baixa estabilidade de teluróxidos de alquil-arila em soluções aquosas, e por mais que se utilize somente solventes orgânicos para essa reação, o peróxido de hidrogênio é estocado em solução aquosa. Na presença de água, há a probabilidade da existência de um equilíbrio entre o teluróxido (**1c**) e o diidroxitelureto (**1d**) correspondente (KAMIGATA, 2001), o que acarreta implicações até mesmo na estereoquímica dos teluróxidos podendo levar a inversão/racemização (**Esquema 17**).



**Esquema 17.** Proposta de mecanismo da racemização de teluróxidos via formação de um diidroxitelureto aquiral.

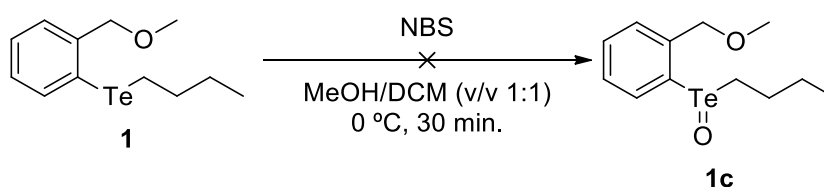
No caso do teluróxido **1c**, o padrão de substituição *orto* no anel aromático permite que haja uma interação intramolecular entre o átomo de oxigênio (a posição benzílica também é importante para a formação de um sistema *quasi*-cíclico de 5 membros) do grupo metoxila e o telúrio, o que pode garantir o isolamento de teluróxidos opticamente puros (KAMIGATA, 2011), como pode ser visto no **Esquema 18**.



**Esquema 18.** Impedimento da reação de hidratação do teluróxido através da interação intramolecular Te-O.

Entretanto, a não obtenção do teluróxido **1c** foi justificada, principalmente, pela escolha do oxidante utilizado. A química dos teluróxidos tem sido pouco explorada, talvez em parte devido à dificuldade em oxidar os teluretos somente aos teluróxidos correspondentes, sem levar aos produtos de oxidação adicional, como por exemplo, o ácido telúrico e telurínico como também adutos formados com os ácidos telurínicos e teluróxidos (DETTY, 1980; OBA *et al.*, 2013; DETTY *et al.*, 2014).

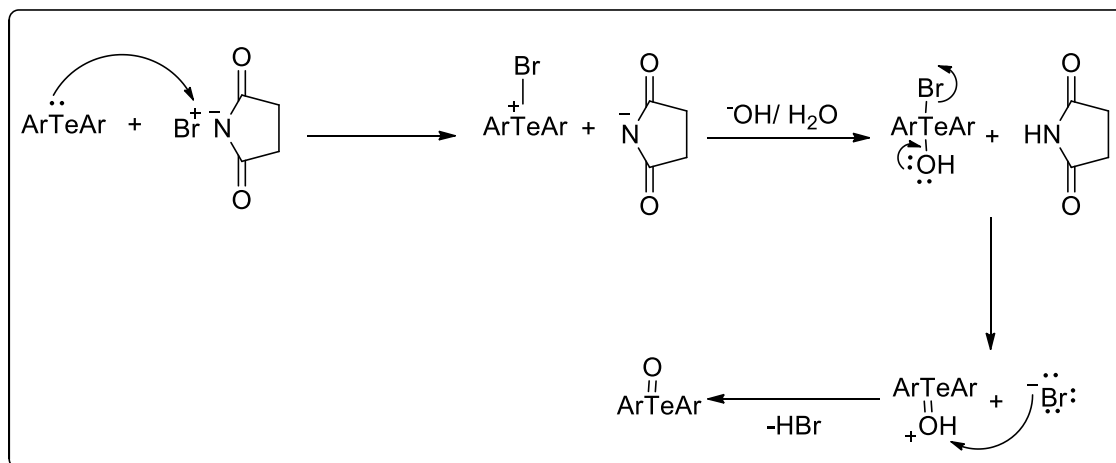
Desse modo, outra rota sintética foi escolhida na tentativa de obtenção do 1-(butil- $\lambda^4$ -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno, porém utilizando como agente oxidante a N-Bromosuccinimida (NBS) (DETTY, 1980), como pode ser visto no **Esquema 19**.



**Esquema 19.** Rota sintética utilizada para a tentativa de obtenção do 1-(butil- $\lambda^4$ -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno via reação de oxidação utilizando NBS.

A utilização de espécies polarizadas de halogênios com teluretos para geração de íons telurônios, passíveis de hidrólise, pode evitar o problema de superoxidação sendo considerado um método suave para a obtenção de teluróxidos a partir de teluretos. O mecanismo proposto para essa síntese pode ser visto a seguir no **Esquema 20**.





**Esquema 20.** Mecanismo proposto para a síntese de teluróxidos a partir de teluretos utilizando NBS (DETTY, 1980).

A tentativa de síntese do 1-(butil- $\lambda^4$ -teluróxido)-2-(metoximetil)benzeno utilizando NBS como agente oxidante não foi bem sucedida, com o telureto **1** sendo recuperado em sua totalidade ao final do processo, e a metodologia ainda está em processo de otimização.

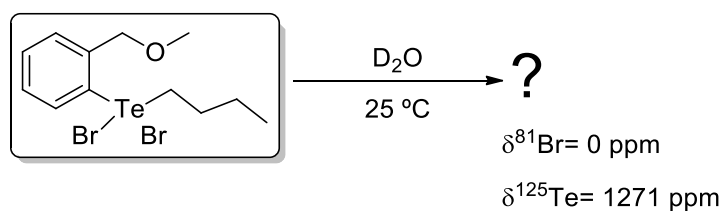
Em paralelo às tentativas de síntese do teluróxido de interesse, foi dada continuidade aos testes com as teluranas **1a** e **1b** a fim de tentar elucidar os resultados observados nos ensaios de estabilidade química em meios orgânicos-aquoso e aquoso.

#### 4.2.3 Estudo da estabilidade química das teluranas **1a** e **1b** em meios orgânico-aquoso e aquoso via RMN de $^{81}\text{Br}$ e RMN de $^{125}\text{Te}$

Os resultados obtidos em ensaios anteriores sobre a investigação da estabilidade química das teluranas **1a** e **1b** em diferentes soluções tampão e aquosa nas temperaturas de 25 e 37 °C via RMN de  $^{125}\text{Te}$ , permitiram a constatação do desaparecimento do sinal padrão das teluranas diclorada (**1a**) e dibromada (**1b**), e o aparecimento de um novo sinal na faixa espectral de 1252 a 1271 ppm dependendo do meio utilizado.

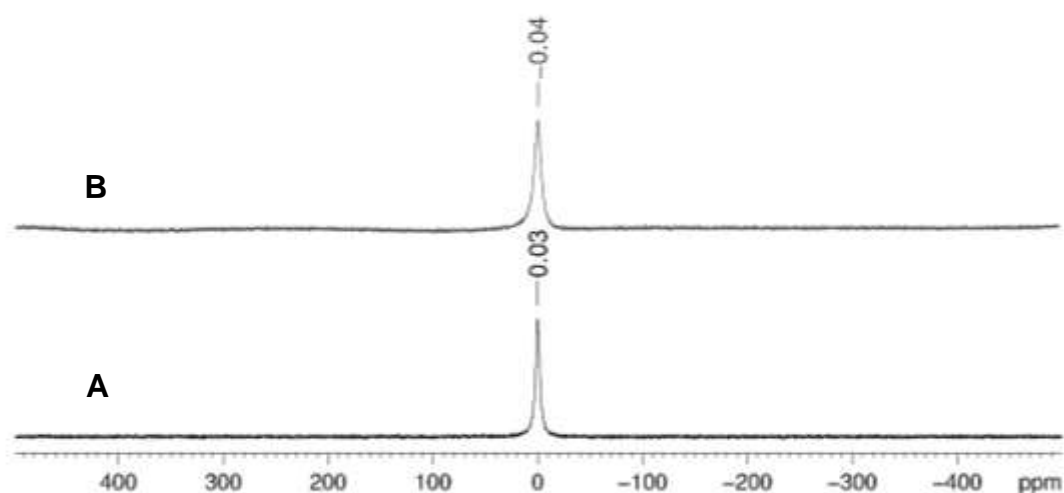
Nesse momento, a hipótese de que poderia estar acontecendo a inserção de grupamentos hidroxila, provenientes do meio em que foram realizados os ensaios, em substituição a um ou dois átomos de cloro ou bromo ligados ao telúrio das teluranas, foi levada em consideração para a explicação do fenômeno observado.

No intuito de esclarecer as questões levantadas até o momento sobre a estabilidade das teluranas avaliadas, foram realizadas análises de RMN de  $^{81}\text{Br}$  para a telurana dibromada (**1b**) em  $\text{D}_2\text{O}$  (**Esquema 21**).

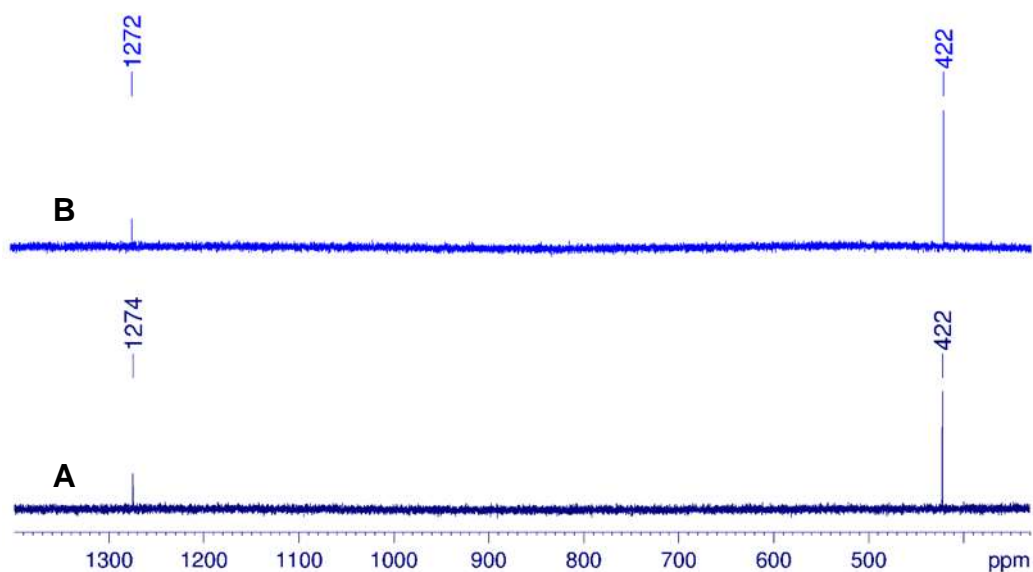


**Esquema 21.** Condição utilizada no ensaio de estabilidade química da teluranas **1b** em meio aquoso via RMN de  $^{81}\text{Br}$ .

No espectro obtido para essa análise foi observado apenas um sinal em 0 ppm, indicando a presença de íons brometo em solução (**Figura 19, B**), visto que os deslocamentos químicos dos sinais de RMN de  $^{81}\text{Br}$  são expressos em relação ao brometo de potássio ( $\delta_{\text{KBr}} = 0,00 \text{ ppm}$ ), (**Figura 19, A**). Desse modo, pode-se concluir que na presença de água há a liberação de íons brometo provenientes da telurana **1b**, levando à formação de um novo produto com deslocamento químico em 1274 ppm em 25 °C (**Figura 20, A**) e 1272 ppm em 37° C (**Figura 20, B**), via RMN de  $^{125}\text{Te}$ . Entretanto, não se pode afirmar se há a liberação de um ou dois brometos da telurana **1b** em meio aquoso.



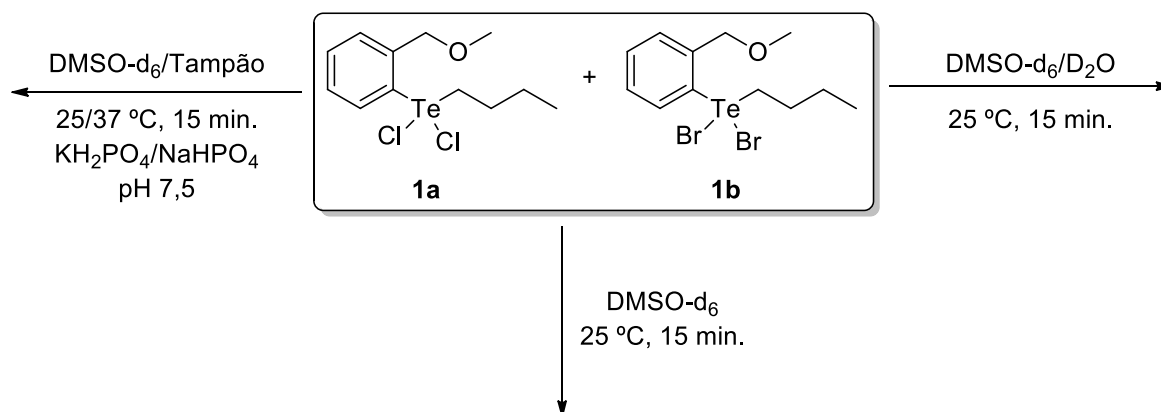
**Figura 19.** Espectros de RMN de  $^{81}\text{Br}$  (108,06 MHz) do brometo de potássio (KBr) em  $\text{D}_2\text{O}$  (**A**) e do composto **1b** em  $\text{D}_2\text{O}$  (**B**).



**Figura 20.** Espectros de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, padrão externo:  $\text{PhTeTePh}$  – 422 ppm) do composto **1b** em  $\text{D}_2\text{O}$  nas temperaturas de 25 °C (**A**) e 37 °C (**B**).

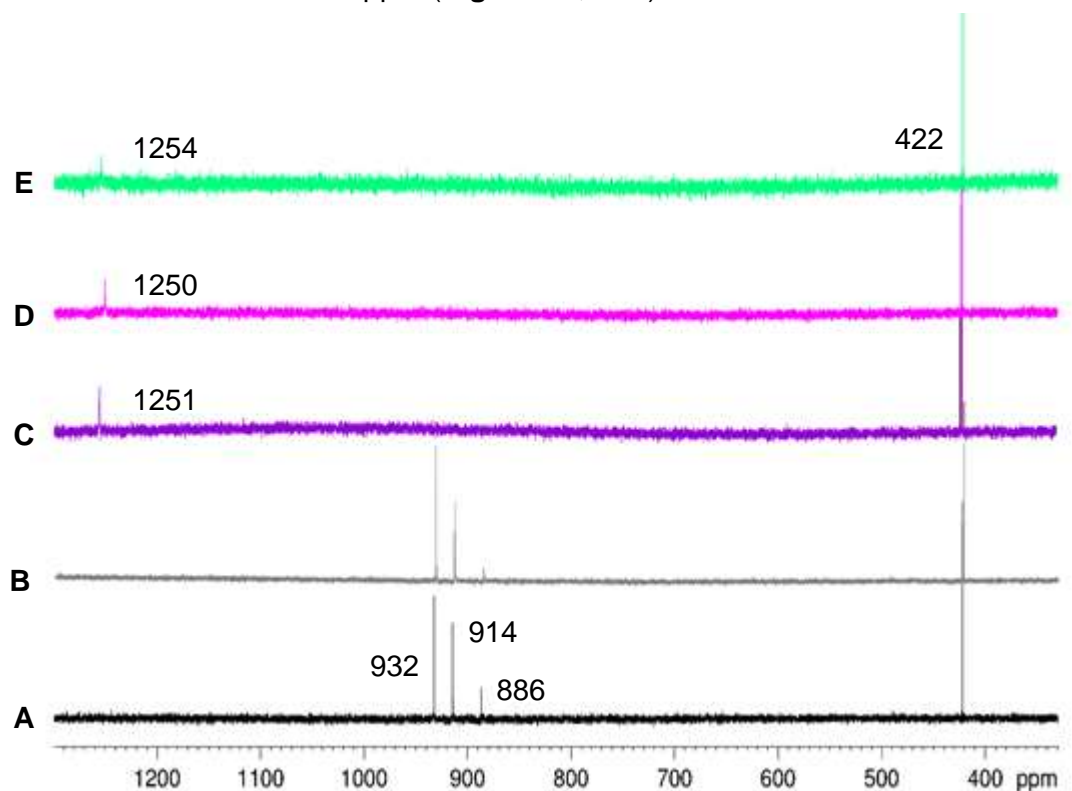
Nesse sentido, outro ensaio foi realizado com o objetivo de descobrir qual espécie de telúrio estaria sendo formada, durante os ensaios de estabilidade química em meio aquoso das teluranas diclorada (**1a**) e dibromada (**1b**).

As teluranas **1a** e **1b** foram misturadas e diluídas em  $\text{DMSO-d}_6$ , e então foi adicionado ao meio uma solução tampão no pH 7,5. Além disso, outra mistura das teluranas foi diluída em  $\text{DMSO-d}_6$  e posteriormente a  $\text{D}_2\text{O}$  foi adicionada (**Esquema 22**).



**Esquema 22.** Condições utilizadas nos ensaios de estabilidade química da mistura das teluranas **1a** e **1b** nos meios orgânico-aquoso e aquoso via RMN de  $^{125}\text{Te}$ .

Os ensaios foram acompanhados via RMN de  $^{125}\text{Te}$ , e nos espectros obtidos foi possível observar que somente em  $\text{DMSO-d}_6$  os sinais padrões das teluranas **1a** e **1b** permaneceram em 932 ppm e 886 ppm, como também houve o aparecimento de um novo sinal em 914 ppm (**Figura 21**, A e B). Para as misturas em  $\text{DMSO-d}_6/\text{solução tampão}$  no pH 7,5 e  $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$  o mesmo resultado dos ensaios anteriores foi obtido, com o desaparecimento do sinal das teluranas diclorada e dibromada, e o aparecimento de um novo sinal entre 1250 e 1254 ppm (**Figura 21**, C-E).

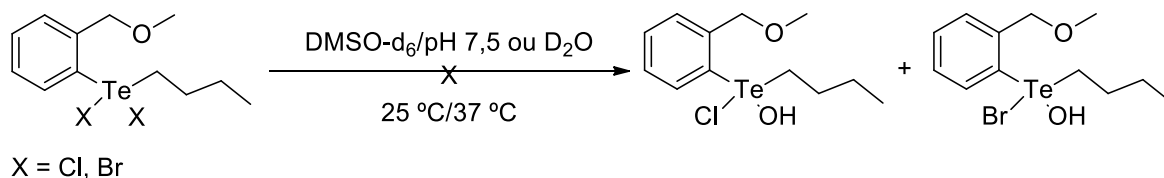


**Figura 21.** Espectros de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, padrão externo:  $\text{PhTeTePh}$  – 422 ppm) da mistura dos compostos **1a** e **1b**: A:  $\text{DMSO-d}_6$  (25 °C); B:  $\text{DMSO-d}_6$  (25 °C) C:  $\text{DMSO-d}_6/\text{Tampão pH 7,5}$  (25 °C); D:  $\text{DMSO-d}_6/\text{Tampão pH 7,5}$  (37 °C); E:  $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$  (25 °C).

O surgimento de um terceiro sinal em 914 ppm no espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$ , observado durante o ensaio de estabilidade química, das teluranas **1a** e **1b** somente em  $\text{DMSO-d}_6$  não era esperado, e por isso foi realizado em duplicata, sendo verificado os mesmos resultados para ambos. Até o momento ainda não se tem explicações para o fenômeno em questão, e esse resultado ainda está sob investigação.

Entretanto, quando foram adicionadas ao meio tanto a solução tampão no pH 7,5 como a água deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ), os sinais em 886, 914 e 932 ppm não foram mais observados e único sinal na faixa espectral de 1251 a 1254 ppm. Esse resultado de fato é muito importante, porque descarta a possibilidade da inserção de apenas uma molécula do íon hidroxila nas teluranas. Tal afirmação se justifica, pois caso isso acontecesse deveria

ser observado um deslocamento diferente para cada sinal de uma molécula nova formada, como pode ser visto no **Esquema 23**.



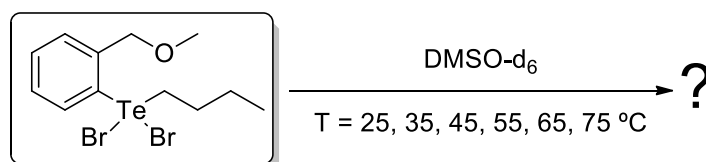
**Esquema 23.** Espécies hipotéticas de telúrio formadas a partir da substituição de apenas um átomo de halogênio nas teluranas **1a** e **1b**.

Até o momento, os ensaios permitiram afirmar que as teluranas diclorada e dibromada quando expostas a água levam a formação de um novo composto de telúrio. Tal espécie ainda está sob a hipótese de ser um teluróxido ou diidroxitelureto de estruturas análogas. Também vale dizer que, a telurana **1b** em  $\text{D}_2\text{O}$  foi analisada via RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e nos espectros foi possível observar sinais que indicam a transformação da telurana dibromada (**1b**) em uma nova espécie de estrutura semelhante (Anexo 11). À propósito, é importante frisar que ambas as teluranas **1a** e **1b** foram pouco solúveis em água, havendo a necessidade de sonicar a amostra para aumentar a solubilidade dos compostos investigados.

Por fim, para que se pudesse investigar se somente a água seria o fator limitante para a transformação das teluranas **1a** e **1b** na nova espécie de telúrio, observada nos ensaios anteriores, foram realizados testes com a telurana **1b** somente em  $\text{DMSO-d}_6$  em diferentes temperaturas, como pode ser visto a seguir.

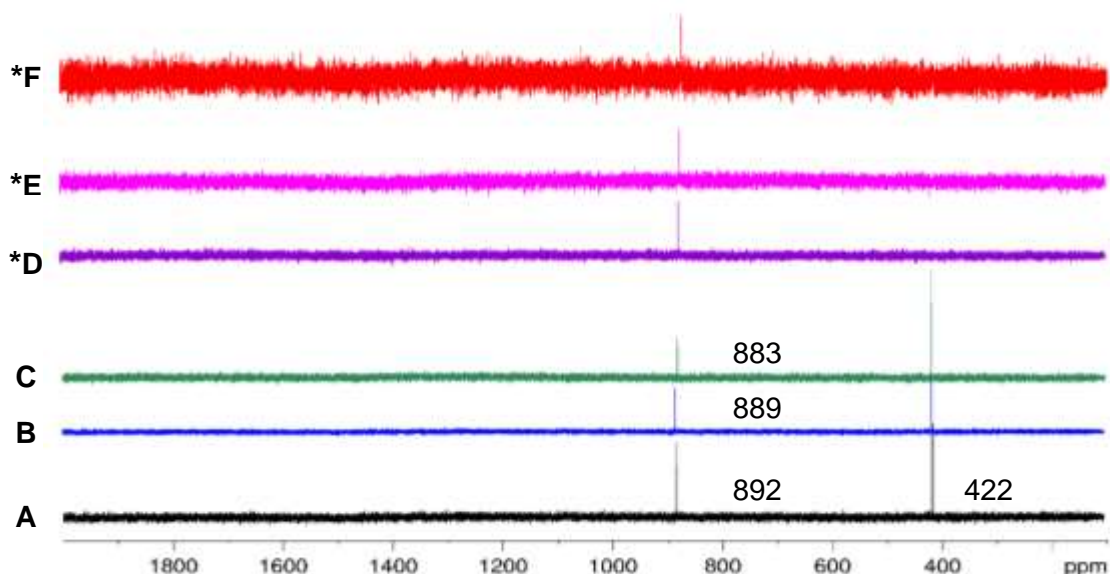
#### 4.2.4 Influência da temperatura na estabilidade química

Os ensaios anteriores permitiram concluir que em meios orgânico-aquoso ou aquoso, as teluranas diclorada (**1a**) e dibromada (**1b**) levam à formação de uma mesma e nova espécie de telúrio. Por este motivo, somente a telurana **1b** foi escolhida como modelo para o estudo da influência da estabilidade química em meio orgânico, em diferentes temperaturas sem a adição de água. O objetivo deste ensaio foi analisar o comportamento da telurana dibromada somente em  $\text{DMSO-d}_6$  nas temperaturas de 25, 35, 45, 55, 65 e 75  $^\circ\text{C}$ , de forma a avaliar a estabilidade térmica desse composto na ausência de água (**Esquema 24**).



**Esquema 24.** Rota utilizada na investigação da influência da temperatura na estabilidade química da telurana **1b** em meio orgânico via RMN de  $^{125}\text{Te}$ .

Os ensaios foram acompanhados via RMN de  $^{125}\text{Te}$ , e os espectros obtidos podem ser visto na **Figura 22**.



**Figura 22.** Espectros de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, padrão externo:  $\text{PhTeTePh}$  – 422 ppm) do composto **1b**: A:  $\text{DMSO-d}_6$  (25 °C); B:  $\text{DMSO-d}_6$  (35 °C); C:  $\text{DMSO-d}_6$  (45 °C); D:  $\text{DMSO-d}_6$  (55 °C); E:  $\text{DMSO-d}_6$  (65 °C); F:  $\text{DMSO-d}_6$  (75 °C); \*As amostras realizadas a partir de 55 °C foram feitas sem o padrão externo, devido ao ponto de ebulição do solvente contido no mesmo ( $\text{CDCl}_3$ ) ser igual a 61,2 °C.

Os dados obtidos permitiram observar que na ausência de água, mesmo com o aumento da temperatura, a estrutura da telurana **1b** se manteve em todas as temperaturas estudadas. Tais observações permitiram concluir que, somente o aumento da temperatura não foi suficiente para levar a formação da espécie observada na faixa espectral de 1250 a 1271, em ensaios anteriores via RMN de  $^{125}\text{Te}$  com as teluranas **1a** e **1b**. Ou seja, a água é o fator decisivo na contribuição de todos os resultados obtidos até o momento.

Vale ressaltar que os deslocamentos químicos do núcleo de telúrio via RMN de  $^{125}\text{Te}$ , são diretamente influenciados pelo ambiente em que se encontram, ou seja, fatores como solvente, temperatura ou concentração da amostra podem interferir nos valores observados (GRANGER e CHAPELLE 1980; PATAI, *et. al.*, 2013).

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Com os resultados obtidos até o momento pode-se inferir que, as teluranas **1a** e **1b** quando expostas em meio orgânico-aquoso ou aquoso, independentemente do pH, na ausência ou presença de soluções tampão, nas temperaturas de 25 ° ou 37 °C, levam a formação de uma nova e única espécie de telúrio, sendo o requisito necessário para que haja essa transformação a presença de água no meio. A formação dessa nova espécie foi evidenciada, principalmente, através da técnica de RMN de  $^{125}\text{Te}$ . A liberação dos brometos da telurana **1b** em meio aquoso, foi observada através da interpretação dos espectros de RMN de  $^{81}\text{Br}$ , sendo que existe a possibilidade da substituição desses íons por ânions hidroxila, dando origem ao diidroxitelureto (**1d**) correspondente. Existe também a possibilidade da formação de um teluróxido (**1c**) de estrutura análoga às teluranas **1a** e **1b**.

Dessa forma pode-se considerar que as teluranas **1a** e **1b** sejam na verdade pró-agentes ativos em suas atuações, reconhecidas até o momento, como inibidoras de tirosina fosfatases, bem como, cisteíno e treonino proteases. Sendo assim, a nova espécie de telúrio observada, nos testes de estabilidade descritos nessa dissertação, o verdadeiro agente ativo nos estudos de inibição enzimática retratados na literatura para as teluranas 1-[butil(dicloro)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1a**) e 1-[butil(dibromo)- $\lambda^4$ -telanil]-2-(metoximetil)benzeno (**1b**).

Nesse sentido ainda há a necessidade de síntese e caracterização do teluróxido e do diidroxitelureto análogos às teluranas **1a** e **1b**, sendo estas sínteses desafiadoras visto as tentativas não bem-sucedidas já realizadas. Têm-se a hipótese de que talvez a espécie de telúrio formada durante os ensaios, sendo **1c** ou **1d**, seja estável apenas nas condições utilizadas, não sendo possível isolá-las. Há a necessidade da utilização de técnicas complementares de análise, como por exemplo, a espectrometria de massas no auxílio da investigação da identidade da nova espécie de telúrio aqui descrita.

Portanto, como perspectivas do trabalho têm-se a continuação do estudo de estabilidade química das teluranas **1a** e **1b**, em função da formação de uma nova espécie de telúrio em água, através da:

- Síntese e caracterização do teluróxido **1c**, a partir do telureto **1**, utilizando como agente oxidante a N-Clorosuccinimida (NCS);
- Síntese do teluróxido (**1c**) diidroxitelureto (**1d**) a partir das teluranas **1a** ou **1b** utilizando as condições dos ensaios de estabilidade em meio aquoso, otimizando o processo de extração e avaliar a estabilidade da espécie formada isolada;
- Utilizar como técnica complementar de análise o espectrômetro de massas com ionização branda, como o eletrospray (ESI) ou ionização e dessorção a laser assistida por

matriz (MALDI) (inglês:Matrix-assisted laser desorption/ionization), com principal objetivo de estabelecer uma identidade química à nova espécie de telúrio retratada como possível teluróxido ou diidroxitelureto nesse trabalho.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. **Cancer Treatment Reviews**, v. 29, n. 3, p. 3–9, 2003.

AKIBA, K. Chemistry of hypervalent compounds. United Kingdom: Wiley-VCH, 1999.

ALBECK, A.; WEITMAN, H.; SREDNI, B.; ALBECK, M. Tellurium compounds: Selective inhibition of cysteine proteases and model reaction with thiols. **Inorganic Chemistry**, v. 37, n. 8, p. 1704–1712, 1998.

AMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. Purification of Laboratory Chemicals. USA: Elsevier Science, 2006

ARTHUR, J. R. The glutathione peroxidases. **Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS**, v. 57, n. 13–14, p. 1825–1835, 2000.

BA, L. A.; DÖRING, M.; JAMIER, V.; JACOB, C. Tellurium: an element with great biological potency and potential. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 19, p. 4203, 2010.

BORISSENKO, L.; GROLL, M. 20S proteasome and its inhibitors: Crystallographic knowledge for drug development. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 3, p. 687–717, 2007.

BRASTED, R. C. Tellurium (Te) chemical element, 2013. Disponível em: <<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/586376/tellurium-Te#ref921490.html>> Acesso em: 24/04/2015.

BRODSKY, M.; HALPERT, G.; ALBECK, M.; SREDNI, B. The anti-inflammatory effects of the tellurium redox modulating compound, AS101, are associated with regulation of NFκB signaling pathway and nitric oxide induction in macrophages. **Journal of Inflammation**, v. 7, n. 3, p. 1–8, 2010.

BRODSKY, M.; YOSEF, S.; GALIT, R.; *et al.* The synthetic tellurium compound, AS101, is a novel inhibitor of IL-1  $\beta$  converting enzyme. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 27, n. 6, p. 453–462, 2007.

BROWN, T.E.; LEMAY, H.E.; BURSTEN, B.E.; MURPHY, C.; WOODWARD, P. Chemistry: The Central Science. New York: Prentice-Hall, 2008.

CHEN, M. M. L.; HOFFMANN, R. Sulfuranes: Theoretical aspects of bonding, substituent site preferences, and geometrical. **Journal of American Chemical Society**, v. 98, n. 7, p. 1647-1653, 1976.

CHIVERS, T.; LAITINEN, R. S. Tellurium: a maverick among the chalcogens. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 7, p. 1725–1739, 2015.

COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: historical background. **Journal of Brazilian Chemistry Society**, v. 21, n. 11, p. 2027–2031, 2010.

CUNHA, R. L. O. R. **Novos aspectos e aplicações da química de teluranas e teluretos orgânicos**. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2005.

CUNHA, R. L. O. R.; URANO, M. E.; CHAGAS, J. R.; *et al.* Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 3, p. 755–60, 2005.

DABDOUB, M. J.; DABDOUB, V. B.; PEREIRA, M. A.; *et al.* One-pot synthesis of mixed (Z)-1,2-bis(organylchalcogene)-1-alkenes precursors of the novel  $\beta$ -organylthio vinylolithium intermediates. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 5141–5145, 2010.

DANIEL-HOFFMANN, M.; ALBECK, M.; SREDNI, B.; NITZAN, Y. A potential antimicrobial treatment against ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* using the tellurium compound AS101. **Archives of Microbiology**, v. 191, n. 8, p. 631–638, 2009.

DETTY, M. R. Oxidation of selenides and tellurides with positive halogenating species. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 13, p. 274–279, 1980.

DETTY, M. R. Reaction pathways of telluroxide equivalents: Reductive elimination of hydrogen peroxide from dihydroxytelluranes and oxidation of carbon via intramolecular transfer of oxygen. **Organometallics**, v. 10, n. 3, p. 702–712, 1991.

DETTY, M. R.; MULLER, L. M.; ALBERTO, E. E. Rate accelerations of bromination reactions with NaBr and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> via the addition of catalytic quantities of diaryl ditellurides. **Organometallics**, v. 33, p. 5571–5581, 2014.

DEVILLANOVA, A. F.; Du MONT, W.W. Handbook of chalcogen chemistry. Reino Unido: Royal Society Chemistry, 2013.

EDWARDS, T. G.; GJERSING, E. L.; SEN, S.; CURRIE, S. C.; AITKEN, B. G. <sup>125</sup>Te NMR chemical shifts and tellurium coordination environments in crystals and glasses in the Ge-As-Sb-Te system. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 357, n. 15, p. 3036–3041, 2011.

EISCH, J. J. Henry Gilman: American pioneer in the rise of organometallic chemistry in modern science and technology. **Organometallics**, v. 21, n. 25, p. 5439–5463, 2002.

EMERENCIANO, V. P.; DIEGO, D. G.; FERREIRA, M. J. P.; *et al.* Computer-aided prediction of <sup>125</sup>Te and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts of diorgano tellurides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 6, p. 1183–1188, 2007.

FATIBELLO, O. F. Equilíbrio iônico: aplicações em química analítica. São Carlos: EdUFSCAR, 2016.

FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiás, v.6, n.1, p.14-24, 2009.

FURUKAWA, N.; LIDA, I.; SATO, S.; MATSUNAGA, Y.; OGAWA, S. First preparation of a sulfurane with four carbon-sulfur bonds: Synthesis and molecular structure of Bis(2,Z'-biphenylylene)sulfurane. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 16, p. 1141–1142, 1992.

FURUKAWA, N.; SATO, S.; AMETA, H.; HORN, E.; TAKAHASHI, O. First isolation and molecular structure of Bis(2,2'-biphenylylene)sulfuranyl Bis(tetrafluoroborate). **Journal of American Chemical Society**, v. 119, n. 50, p. 12374–12375, 1997.

GEORGE, M. W. 2008 Minerals yearbook, selenium and tellurium, 2010. Disponível em: <<https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/selenium/myb1-2008-selen.pdf>> Acesso em 17/02/2017.

GOLCHOUBIAN, F. Effective oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide under Transition-Metal-Free Conditions. **Molecules**, v. 12, p. 304-311, 2007.

GOLDFARB, R. Tellurium - the bright future of solar energy, 2015. Disponível em <<https://pubs.usgs.gov/fs/2014/3077/pdf/fs2014-3077.pdf>> Acesso em 14/02/2017.

GRANGER, P.; CHAPELLE, S. Relaxation mechanism of  $^{125}\text{Te}$  and  $^{123}\text{Te}$  and the temperature effect on chemical shift. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 39, n. 2, p. 329–334, 1980.

HAYES, R. A.; J. C. MARTIN. **Sulfurane chemistry, in organic sulfur chemistry, Theoretical and Experimental Advances**, Elsevier: Amsterdam, Cap. 8, 1985.

HOPF H.; de HERNANDEZ, S. 100 Years Weyl, Houben and their Handbook, 2009. Disponível em: <<https://www.thieme.de/en/thieme-chemistry/sos-houben-weyl-founders-57879.htm>> Acesso em: 11/08/2017.

HYPERVALENCY. Alphabetical Index. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/HT07054.html>> Acesso em: 20/09/2016.

IBERS, J. Tellurium in a twist. **Nature Chemistry**, v. 1, n. 6, p. 508–508, 2009.

JENSEN, W. B. The origin of the term “Hypervalent”. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 12, p. 1751, 2006.

KAMIGATA, N. Synthesis and stereochemistry of chiral selenoxides and telluroxides. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 171, p. 207–229, 2001.

KAPOVITS, I.; RÁBAI, J.; SZABÓ, D.; CZACÓ, K.; *et al.* Sulfuranes with five-, six- and sevenmembered spirorings: Syntheses and molecular structures. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, p.847-853, 1993.

KERNS, E. H.; DI, L. Pharmaceutical profiling in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 7, p. 316–323, 2003.

KERNS, E. H.; DI, L. Drug-like Properties: Concepts, structure design and methods: From ADME to toxicity optimization. Londres: Elsevier, 2008.

KNOCHEL, P.; MOLANDER, G.A. Comprehensive organic synthesis. USA: Elsevier, 2014.

LEWIS, G. L. The atom and the molecule. **Journal of American Chemical Society**, v. 38, n. 4, p. 762–785, 1916.

LIRA, J. C. L. Elemento Químico Telúrio (Te). Disponível em: <<http://www.infoescola.com/elementos-quimicos/telurio/>> Acesso em: 16/02/2017.

MERCHANT RESEARCH & CONSULTING LTD. Global Tellurium production dropped to 125 tonnes in 2012, 2013. Disponível em: <<https://mcgroup.co.uk/news/20130815/global-tellurium-production-dropped-125-tonnes.html>> Acesso em: 16/02/2017.

MUSHER, J. L. The chemistry of hypervalent molecules. **Angewandte Chemie**, v. 8, p. 54-68, 1969.

OBA, M; NISHIYAMA, K.; KOGUCHI, S.; SHIMADA, S.; ANDO, W. Synthesis and properties of tellurinic anhydride–tellurone adducts. **Organometallics**, v. 32, p. 6620–6623, 2013

OMORI, A. T. **Derivados aromáticos de selênio e telúrio. Aplicação da biocatálise na preparação de selenetos e teluretos aromáticos enantiomericamente enriquecidos.** Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2005.

PARCELL, S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. **Alternative Medicine Review**, v. 7, n. 1, p. 22–44, 2002.

PATAI, S., RAPPOPORT, Z.; LIEBMAN, J. F.; MAREK, I. PATAI'S Chemistry of Functional Groups. Inglaterra: Wiley, 2013.

PAULING, L. The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 53, n. 4, p. 1367–1400, 1931.

PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A. Advances in organic tellurium chemistry. **Tetrahedron**, v. 61, n. 704, p. 1613–1679, 2005.

PETRAGNANI, N., STEFANI, H. Tellurium in organic synthesis. Oxford: Elsevier, 2007.

PIMENTEL, G. C. The bonding of trihalide and bifluoride ions by the molecular orbital method. **The Journal of Chemical Physics**, v.19, n.4, p. 446-448, 1951.

PIOVAN, L.; ALVES, M. F. M.; JULIANO, L.; *et al.* Chemoenzymatic synthesis of organoselenium(IV) Compounds and their evaluation as cysteine protease inhibitors. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2108–2118, 2010.

PIOVAN, L. **Síntese e avaliação de compostos de selênio(IV) e telúrio(IV) como inibidores de cisteína e treonina proteases.** Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2011.

PIOVAN, L.; ALVES, M. F. M.; JULIANO, L.; *et al.* Structure-activity relationships of hypervalent organochalcogenanes as inhibitors of cysteine cathepsins V and S. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 6, p. 2009–2014, 2011.

PIOVAN, L.; WU, L.; ZHANG, Z.-Y.; ANDRADE, L. H. Hypervalent organochalcogenanes as inhibitors of protein tyrosine phosphatases. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 5, p. 1347–51, 2011.

PIOVAN, L.; MILANI, P.; SILVA, M. S.; *et al.* 20S proteasome as novel biological target for organochalcogenanes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 73, p. 280–285, 2014.

PRINCIVAL, C.; AMARAL, M. F. Z. J.; Dos SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Tellurium chemistry in Brazil: Origin and development. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 5, p. 530–546, 2015.

RAMSDEN, C. A. Non-bonding molecular orbitals and the chemistry of non-classical organic molecules. **Chemical Society Reviews**, v. 23, n. 2, p. 111, 1994.

RHEINBOLDT, H. Methoden der Organischen Chemie in Houben Weyl. Stuttgart: Thieme, 1955.

ROTRUCK, J. T.; POPE, A. L.; GANTHER, H. E.; *et al.* Selenium: Biochemical role as a component of Glutathione Peroxidase. **Science**, v. 179, n. 73, p. 588–590, 1973.

RUNDLE, R. E., HACH, R. J. The Structure of Tetramethylammonium Pentaiodide. **Journal of American Chemical Society**, v. 73, p.4321, 1951.

SAITO, S.; ZHANG, J.; TANIDA, K.; TAKAHASHI, S.; KOIZUMI, T. A systematic  $^{125}\text{Te}$  NMR study of organotellurium compounds: The effect of oxidation states and substituents. **Tetrahedron**, v. 55, n. 9, p. 2545–2552, 1999.

SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **Journal of American Chemical Society**, v. 79, n. 12, p. 3293–3293, 1957.

SENG, H. L.; TIEKINK, E. R. T. Anti-cancer potential of selenium- and tellurium-containing species: Opportunities abound! **Applied Organometallic Chemistry**, v. 26, n. 12, p. 655–662, 2012.

SHENKIN, A. Selenium in intravenous nutrition. **Gastroenterology**, v. 137, p. S61–S69, 2009.

SILBERMAN, A.; ALBECK, M.; SREDNI, B.; ALBECK, A. Ligand-substitution reactions of the tellurium compound AS-101 in physiological aqueous and alcoholic solutions. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 21, p. 10847–10850, 2016.

SILBERMAN, A.; KALECHMAN, Y.; HIRSCH, S.; *et al.* The anticancer activity of organotelluranes: Potential role in integrin inactivation. **ChemBioChem**, v. 17, n. 10, p. 918–927, 2016.

SILVA, M. S.; ANDRADE, L. H.  $^{77}\text{Se}$  and  $^{125}\text{Te}$  NMR spectroscopy on a selectivity study of organochalcogenanes with L-amino acids. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 21, p. 5924–5929, 2015.

SILVA, P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SKOOG, A. D.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. Fundamentos de química analítica. São Paulo: Thomson, 2006.

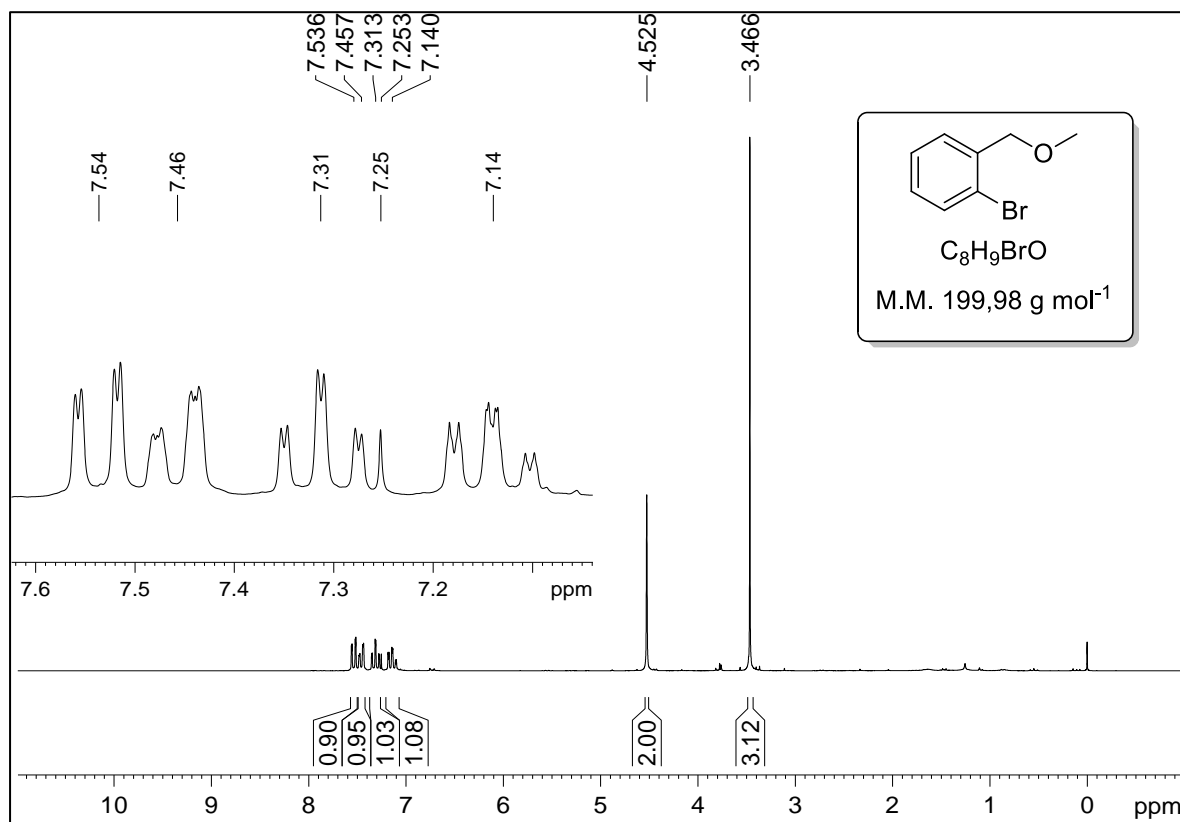
TAAGEPERA, M.; BROWNLEE, R. T. C.; BEAUCHAMP, L.; HOLTZ, D.; TAFT, R. W. The role of nonbonding orbitals, s mixing, and d-orbital participation in hypervalent molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 4, p. 1370–1371, 1972.

THIEME CHEMISTRY. What is Houben-Weyl?. Disponível em: <<https://www.thieme.de/en/thieme-chemistry/sos-houben-weyl-54792.htm>> Acesso em: 20/03/2017.

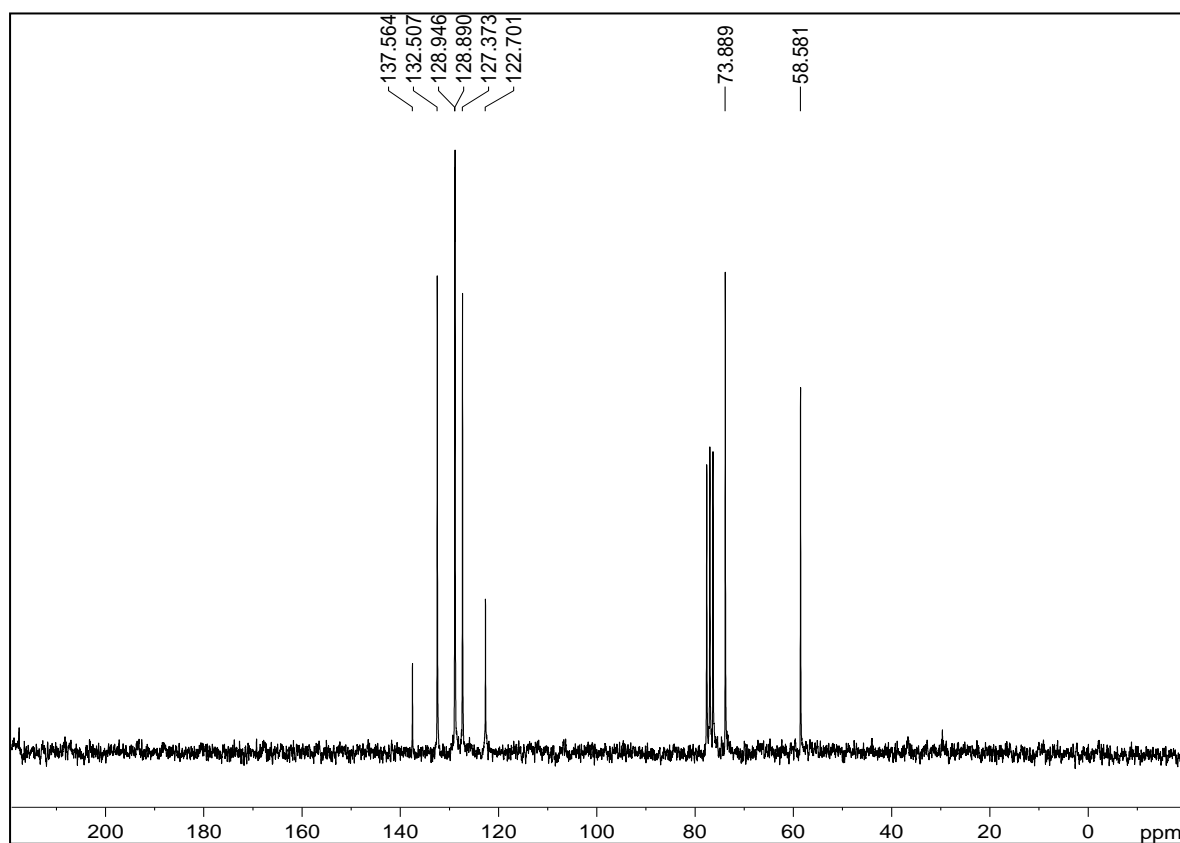
WACHTER, J. Metal telluride clusters - From small molecules to polyhedral structures. **European Journal of Inorganic Chemistry**, n. 7, p. 1367–1378, 2004.

## 7. ANEXOS

### 7.1 ANEXO 1 – ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 3



**Figura 23.** Espectros de RMN de  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS) do composto **3**.



**Figura 24.** Espectros de RMN de  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ , TMS) do composto **3**.

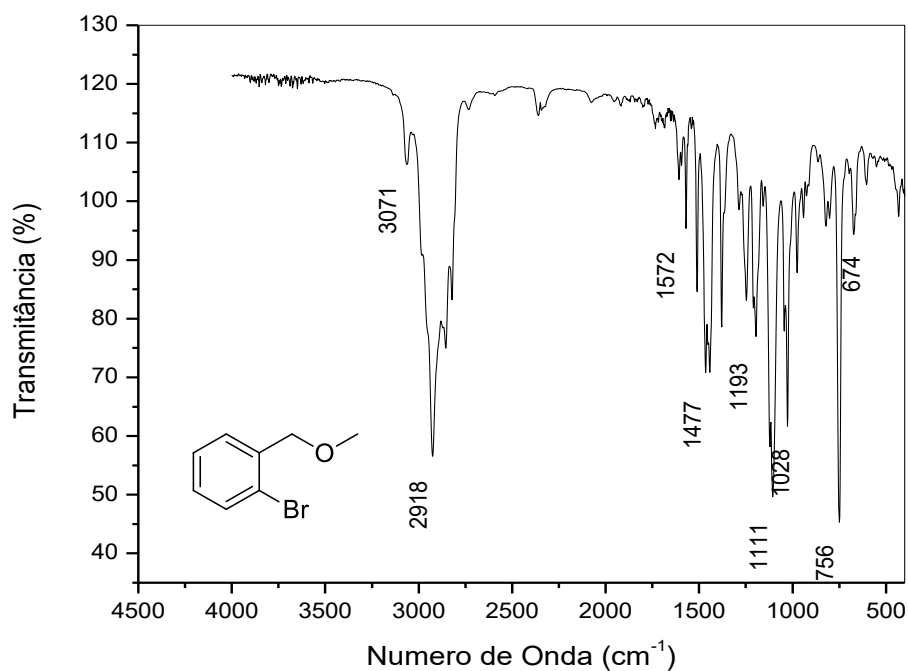


Figura 25. Espectro no IV do composto 3.

## 7.2 ANEXO 2 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 4

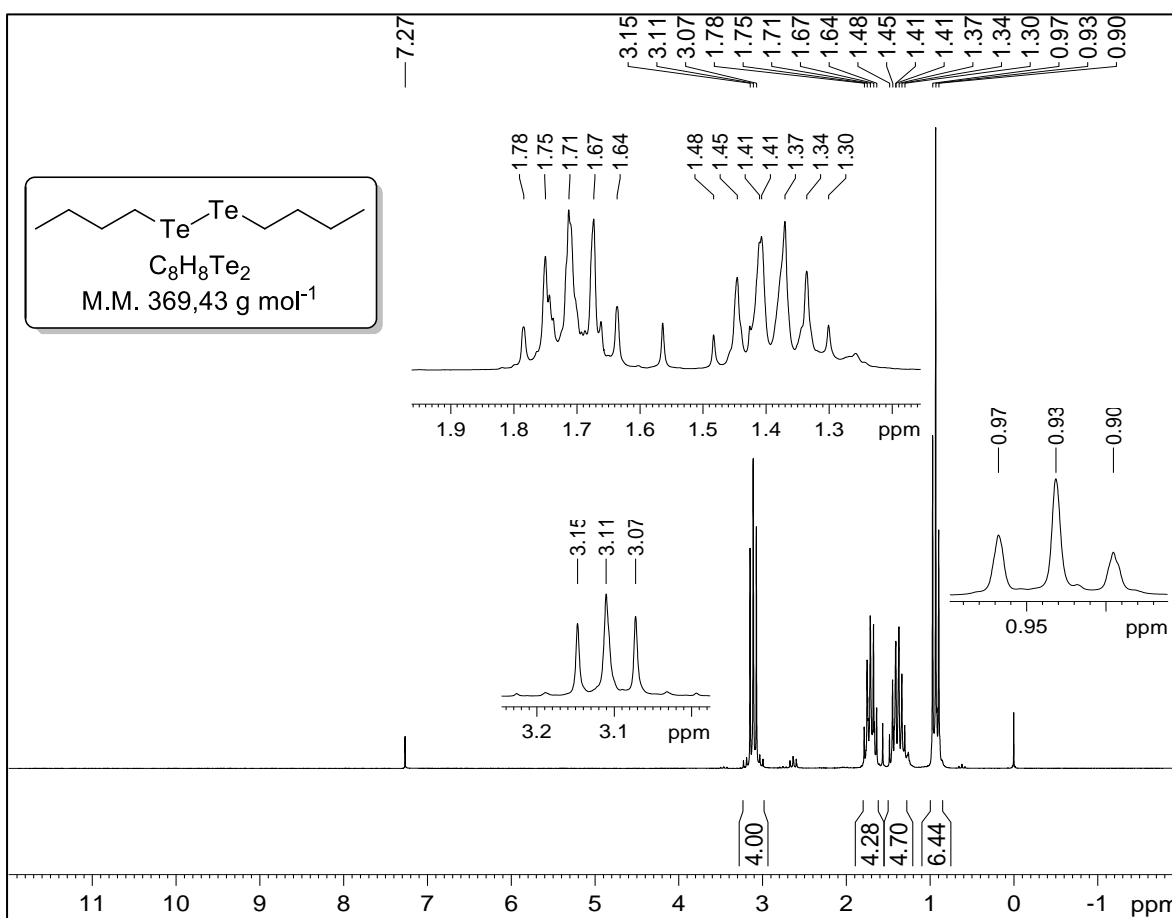
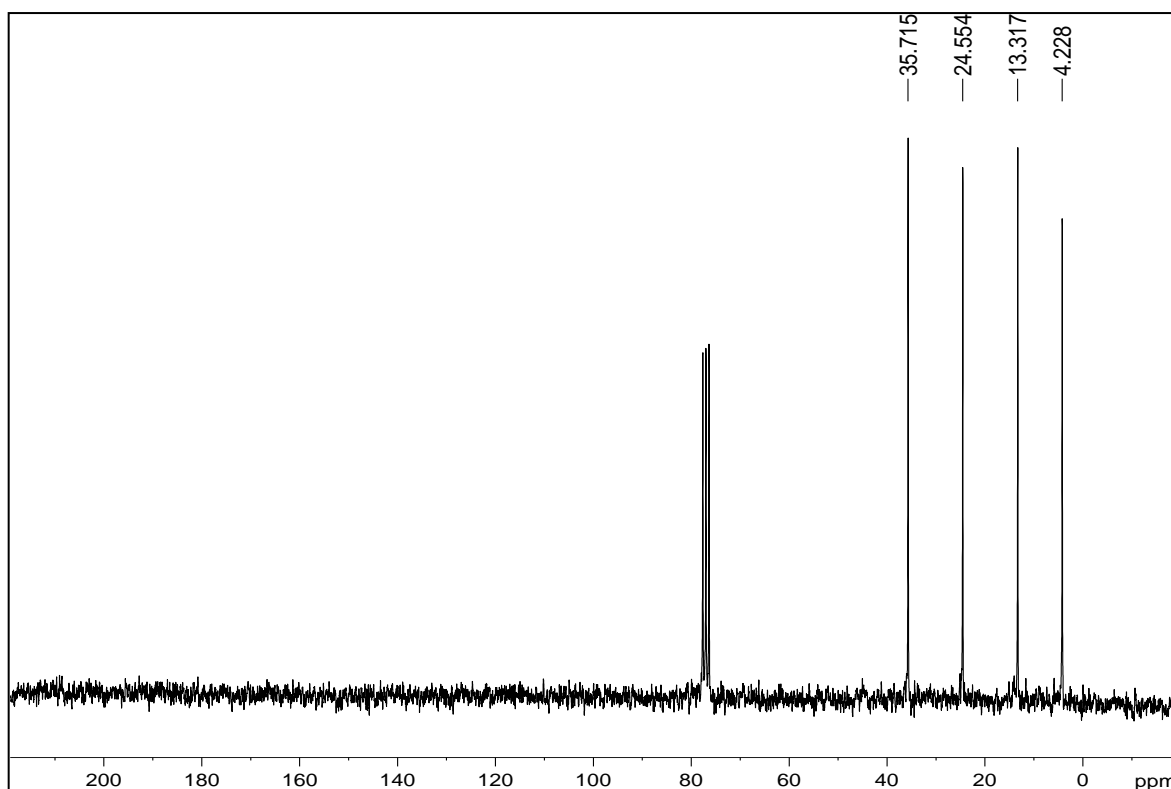


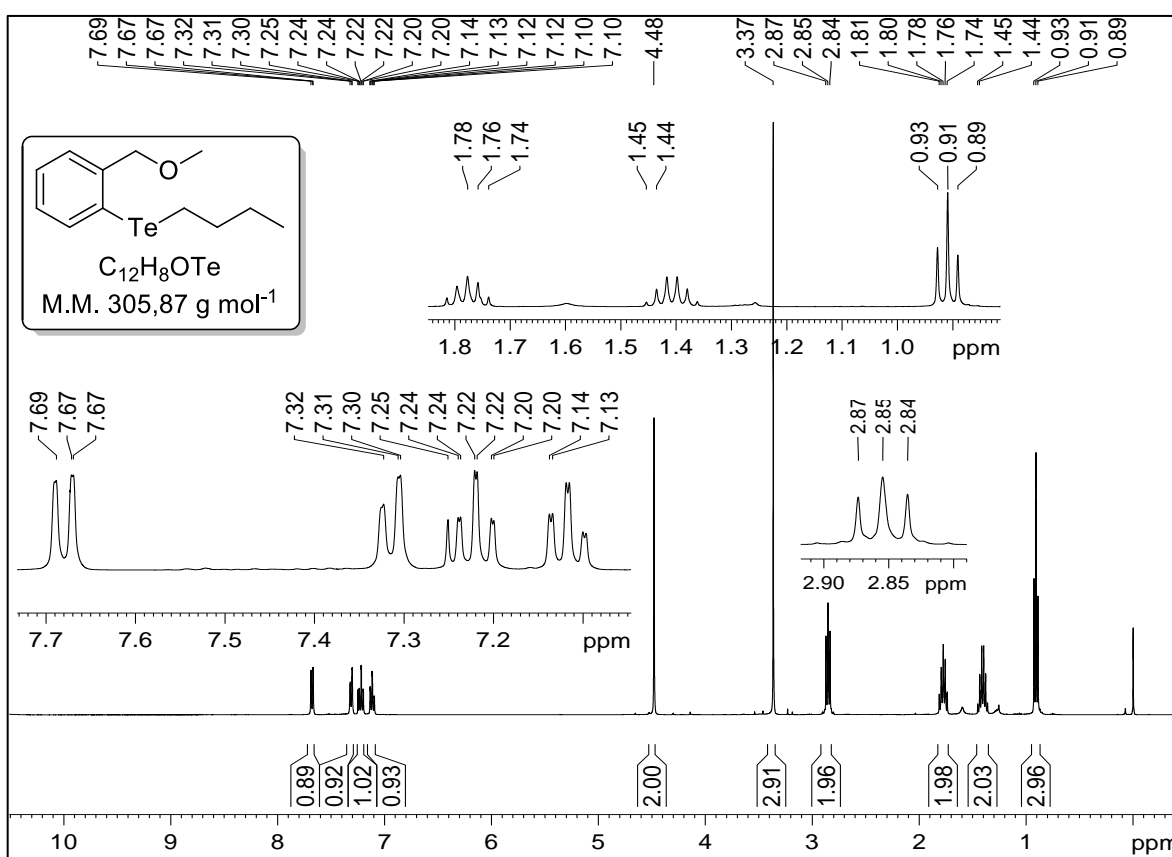
Figura 26. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) do composto 4.



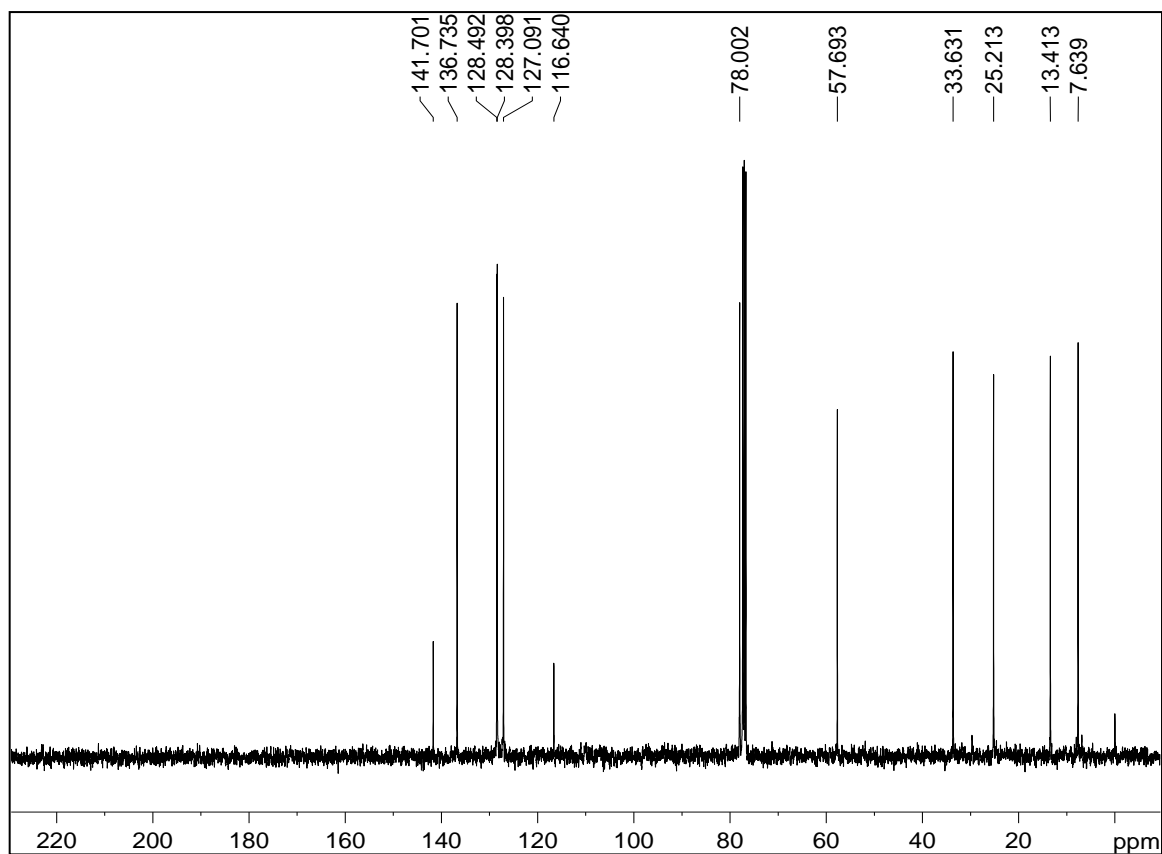


**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 4.

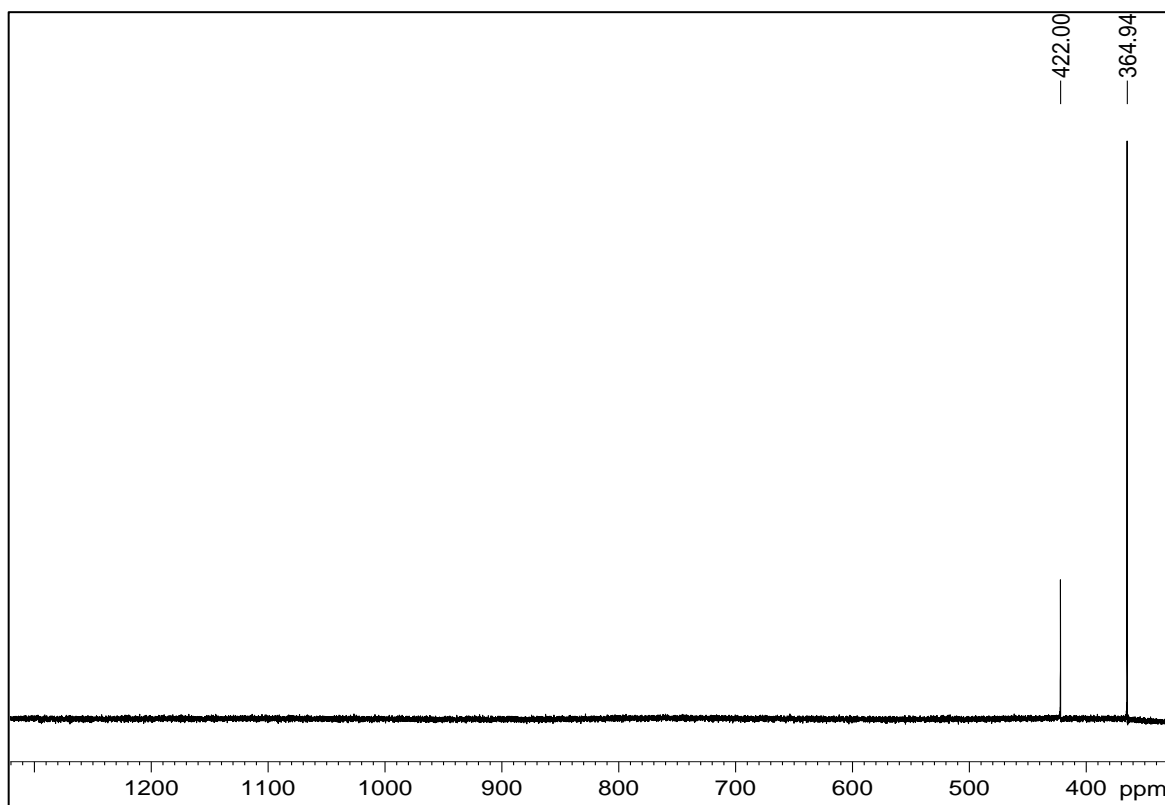
### 7.3 ANEXO 3 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 1.



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto **1**.



**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, padrão externo ( $\text{PhTeTePh}$   $\delta = 422$  ppm)) do composto **1**.

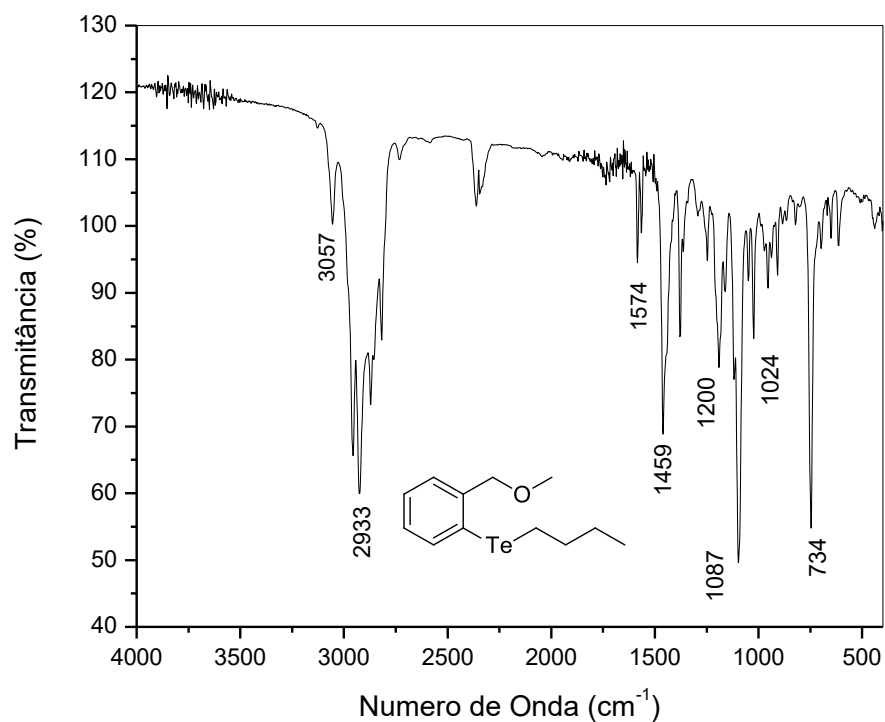


Figura 31. Espectro no IV do composto 1.

#### 7.4 ANEXO 4 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1A

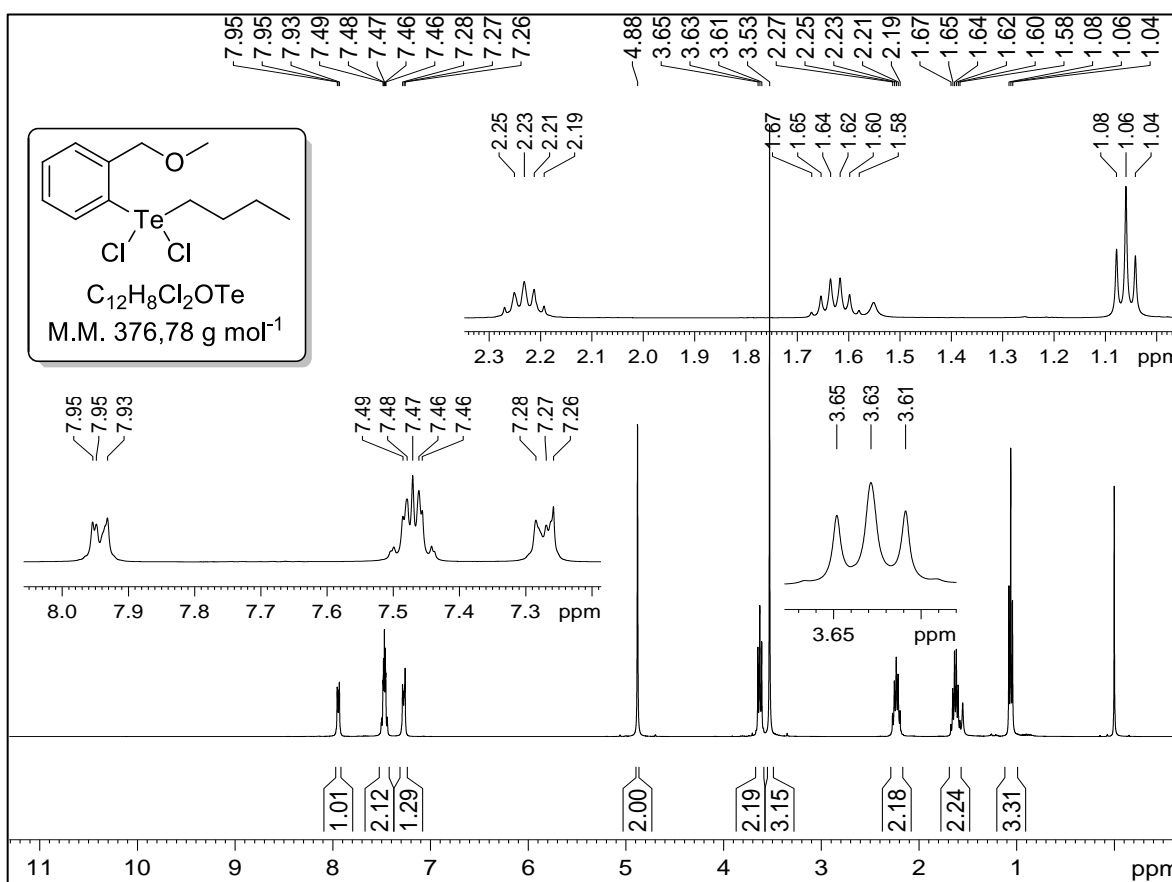
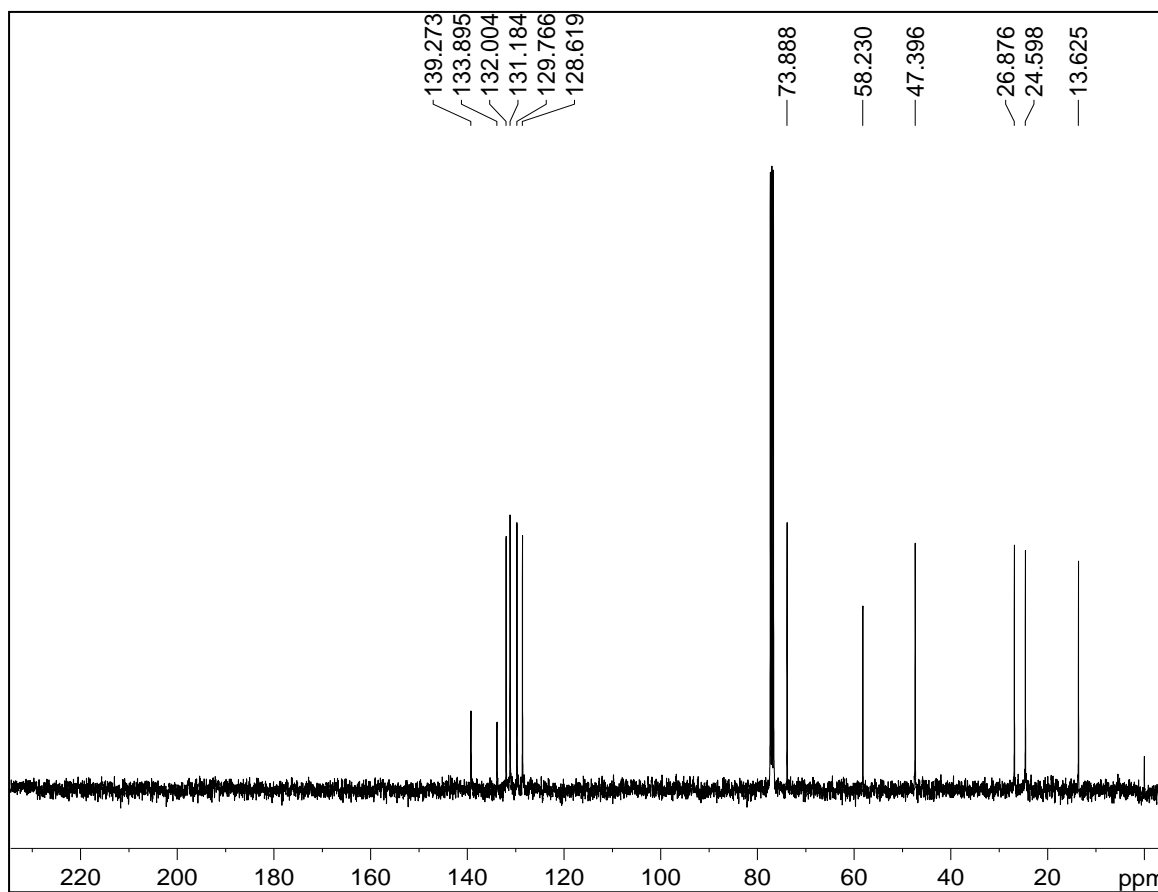
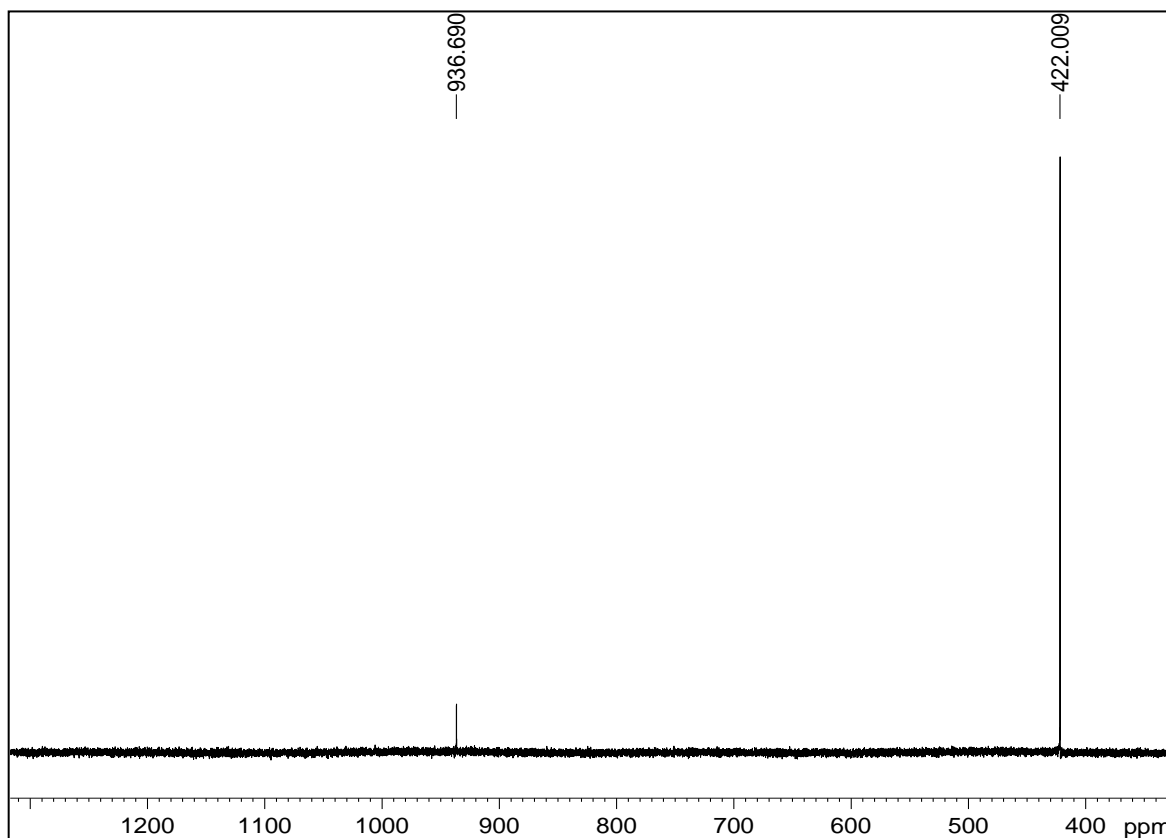


Figura 32. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto 1a.



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto **1a**.



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, padrão externo ( $\text{PhTeTePh}$   $\delta = 422$  ppm)) do composto **1a**.

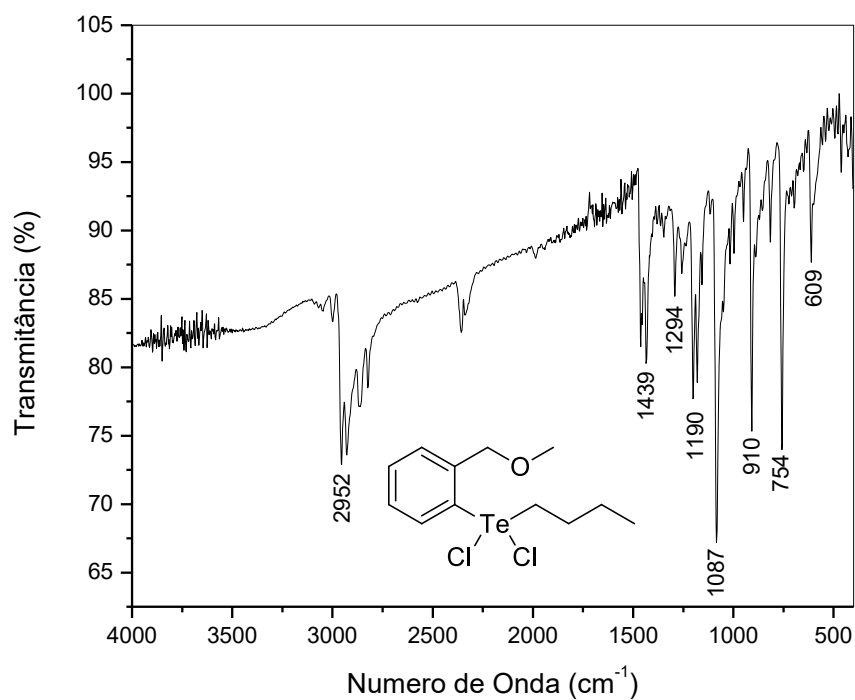


Figura 35. Espectro no IV composto 1a.

## 7.5 ANEXO 5 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO 1B

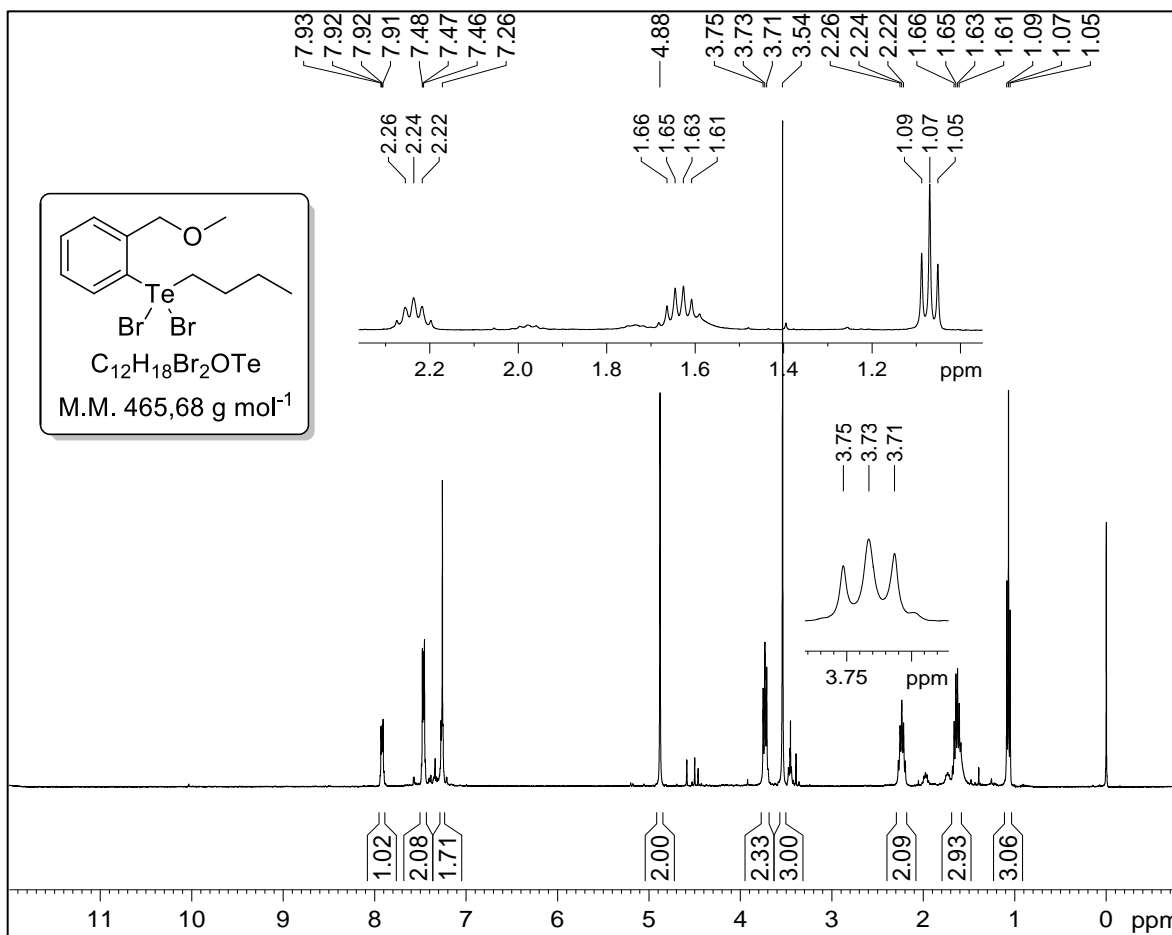
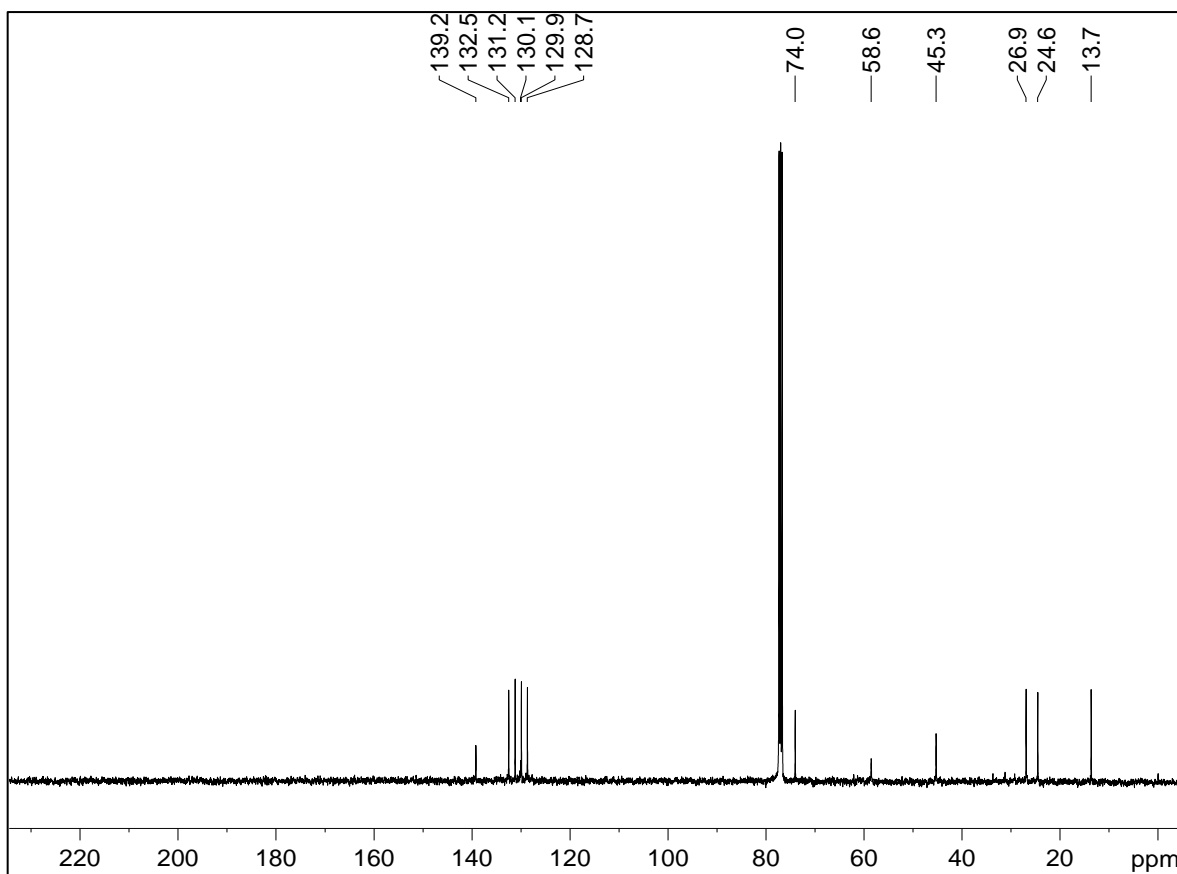
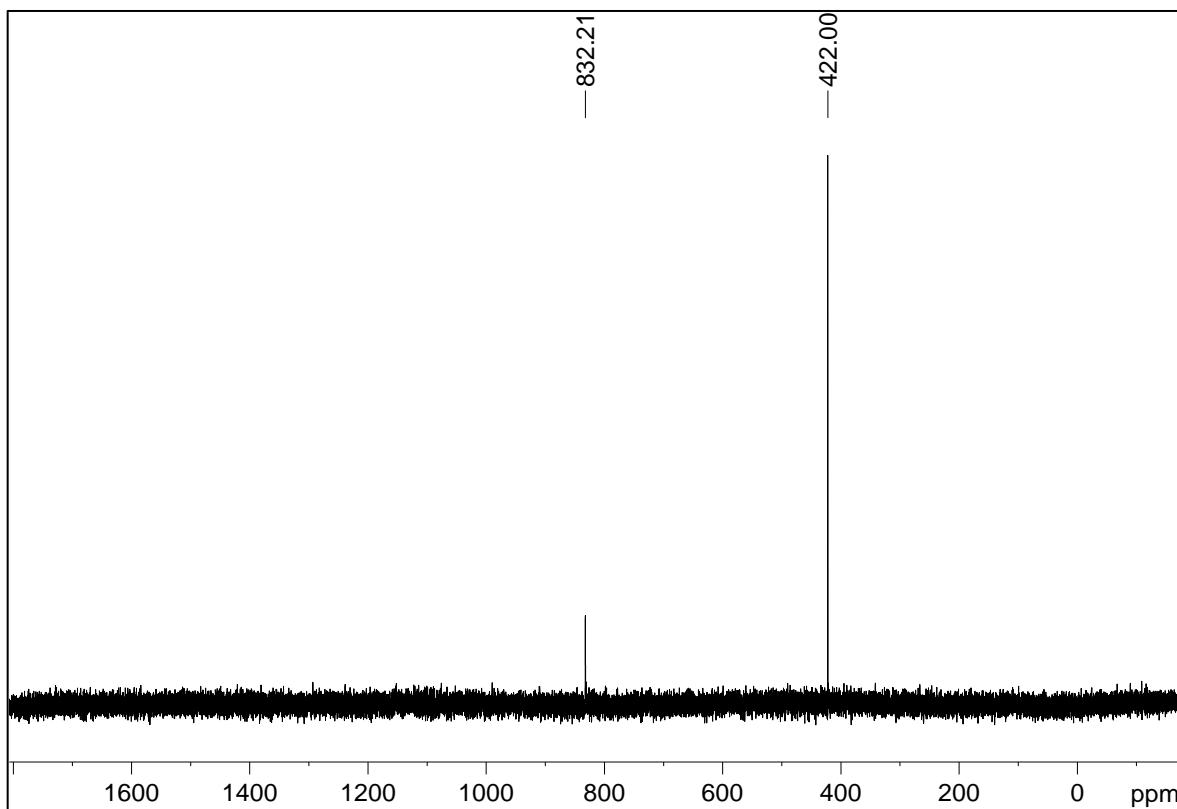


Figura 36. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) do composto 1b.

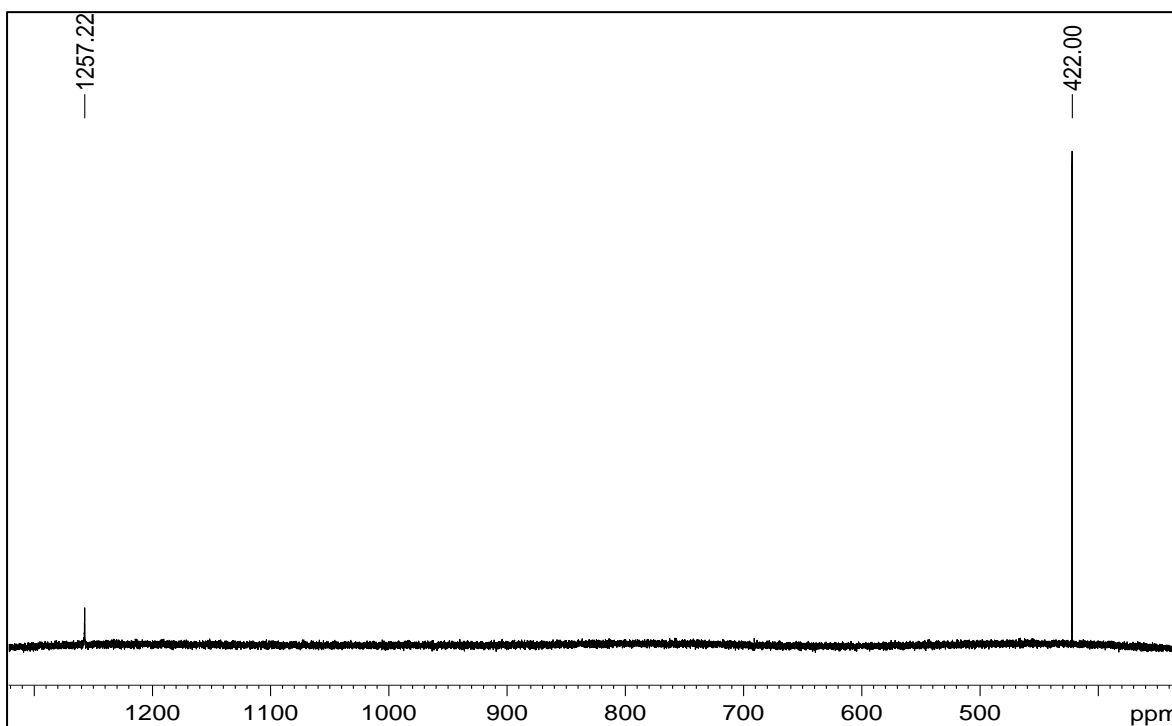


**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) do composto **1b**.

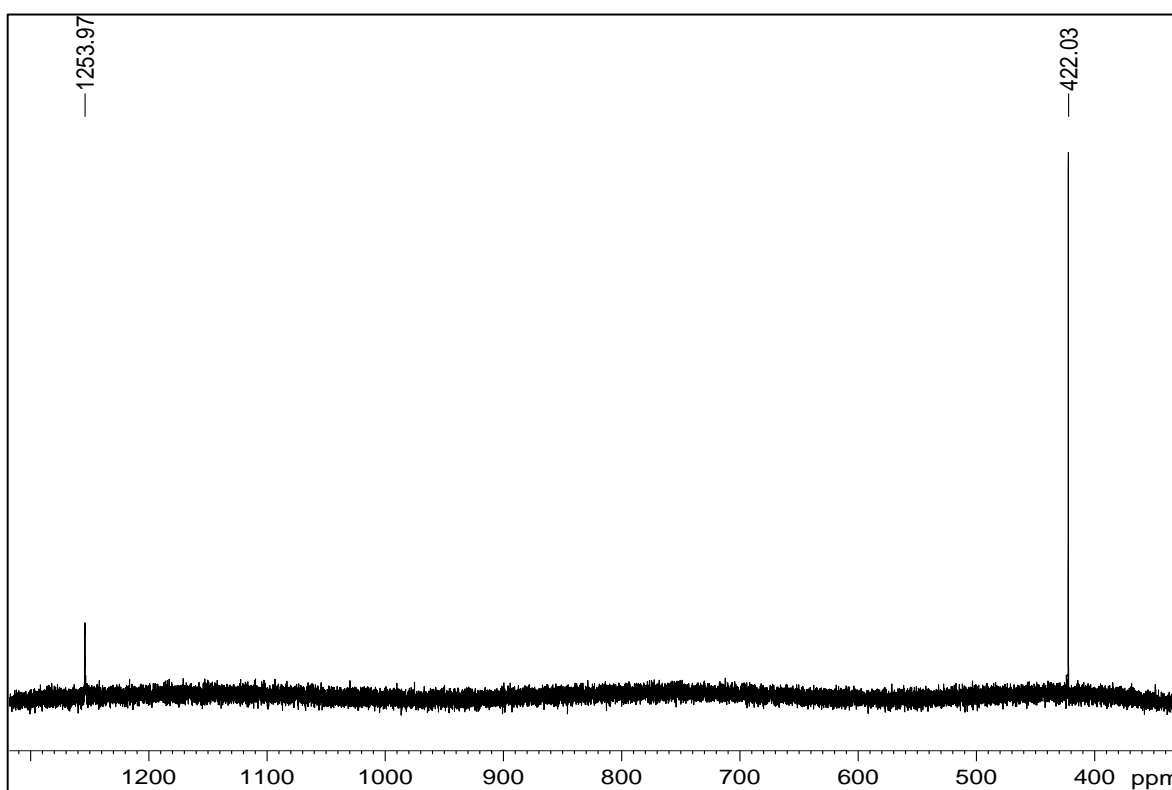


**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, padrão externo ( $\text{PhTeTePh}$   $\delta = 422$  pmm)) do composto **1b**.

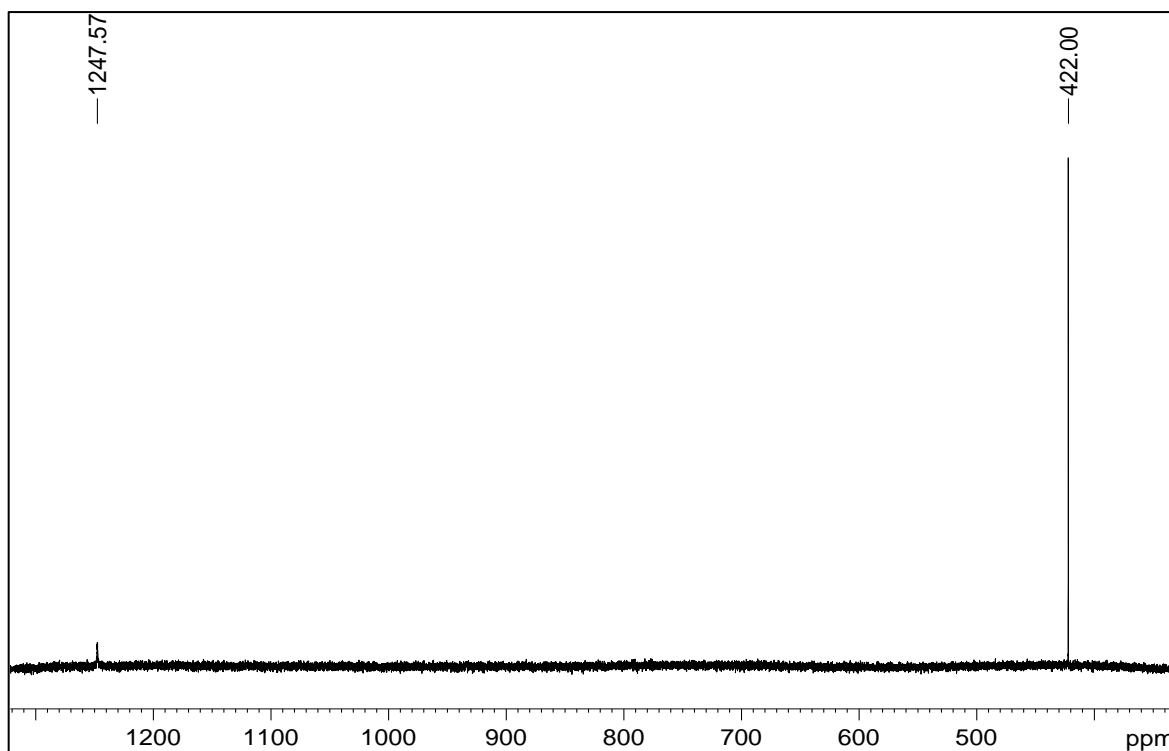
7.6 ANEXO 6 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO **1a** NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE AQUOSA, E EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE PH E ESTABILIDADE TÉRMICA VIA RMN DE  $^{125}\text{Te}$



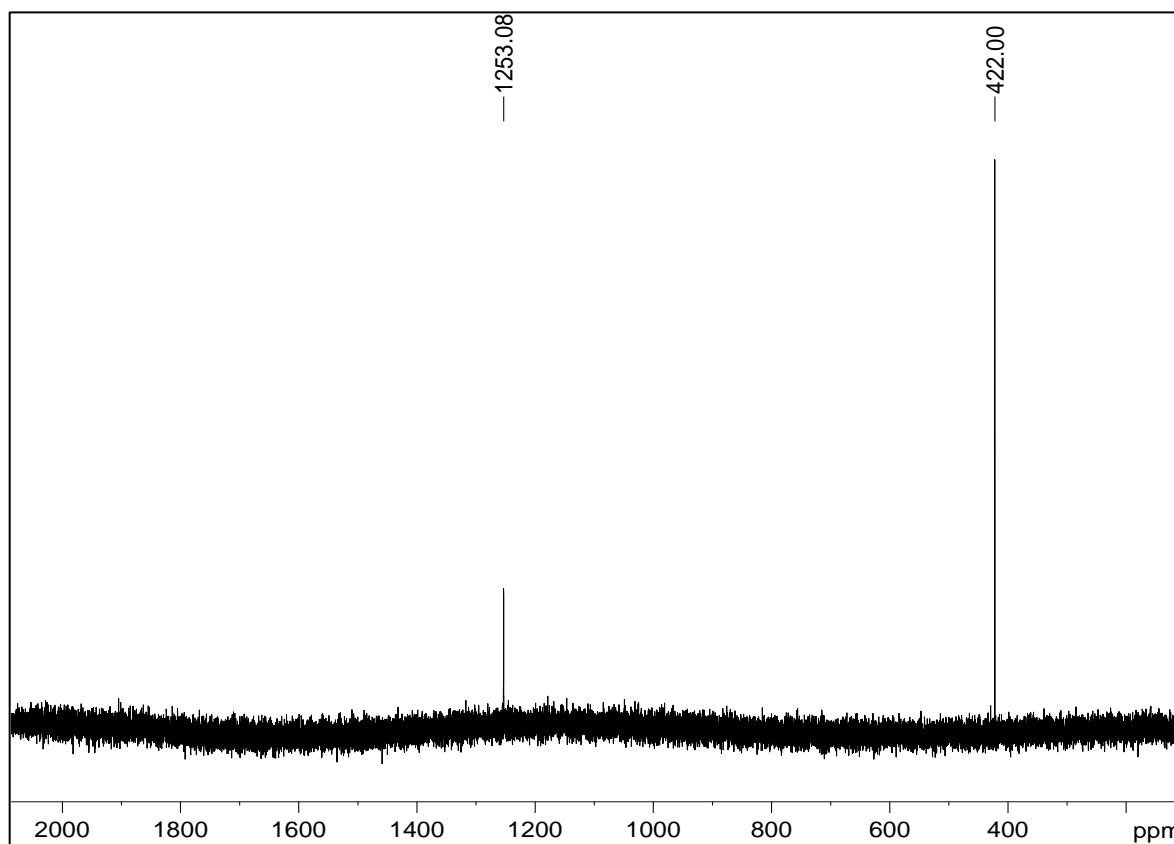
**Figura 39.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1a** em pH 2/25 °C.



**Figura 40.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1a** em pH 2/37°C.

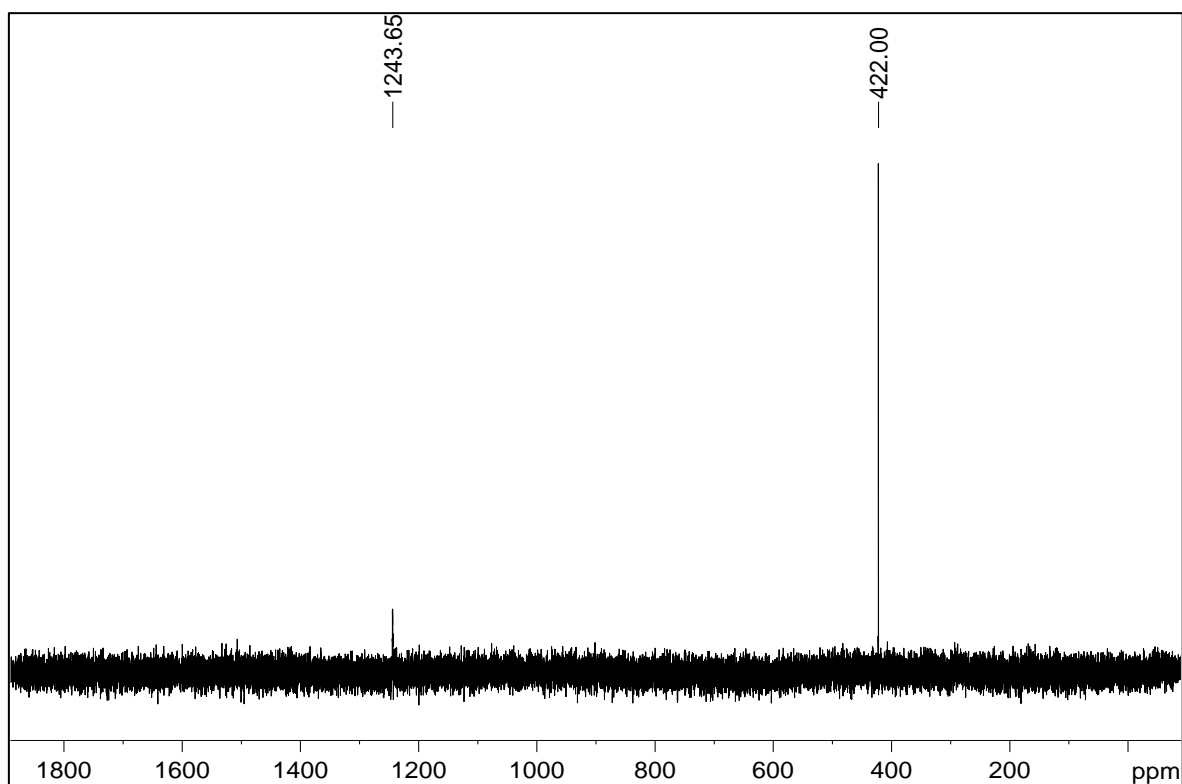


**Figura 41.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1a** em pH 6,5/25 °C.

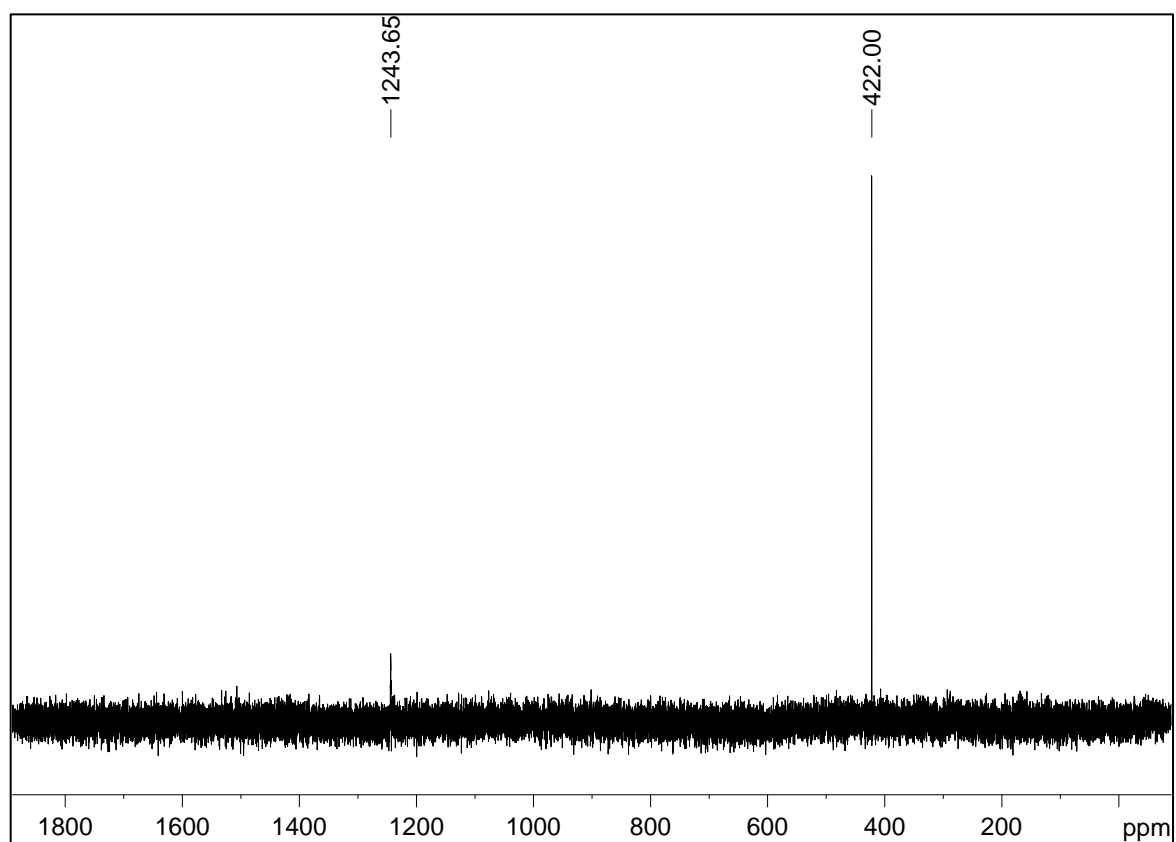


**Figura 42.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1a** em pH 6,5/37 °C.

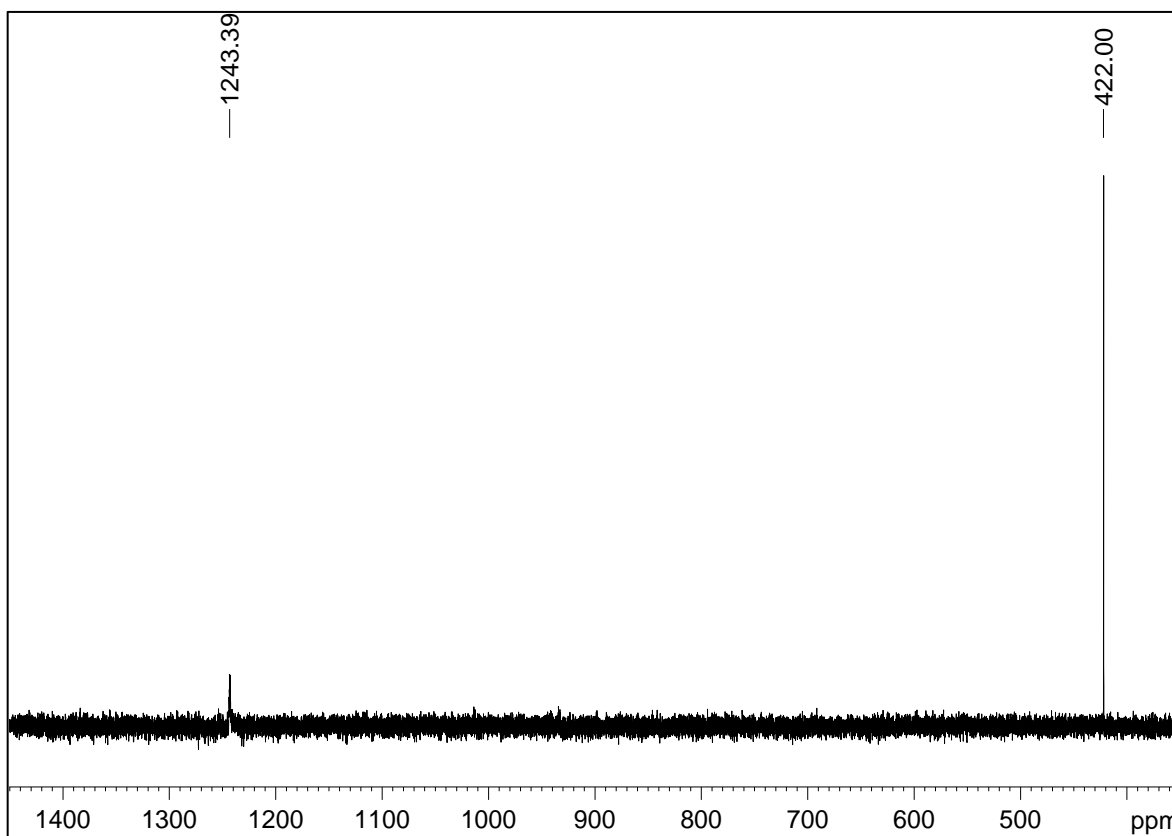




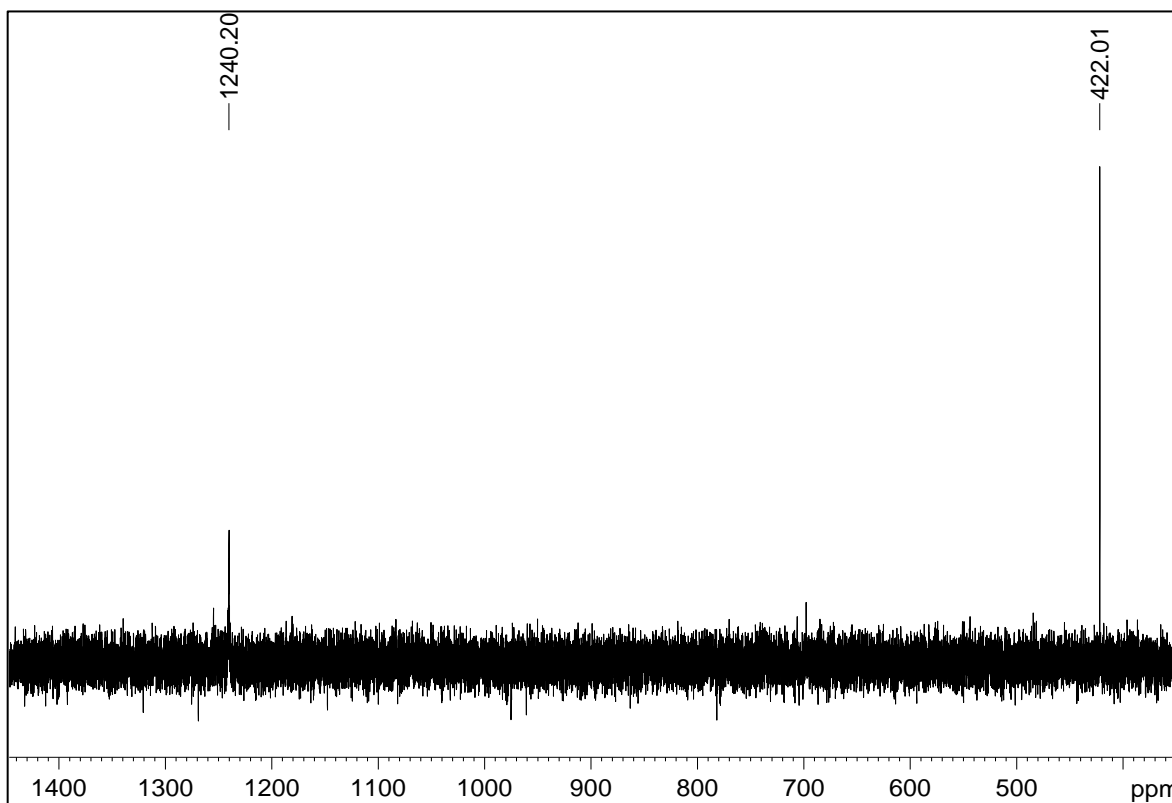
**Figura 43.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, padrão externo ( $\text{PhTeTePh}$   $\delta = 422$  ppm)) do composto **1a** em pH 7,5/25 °C.



**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS, padrão externo ( $\text{PhTeTePh}$   $\delta = 422$  ppm)) do composto **1a** em pH 7,5/37 °C.

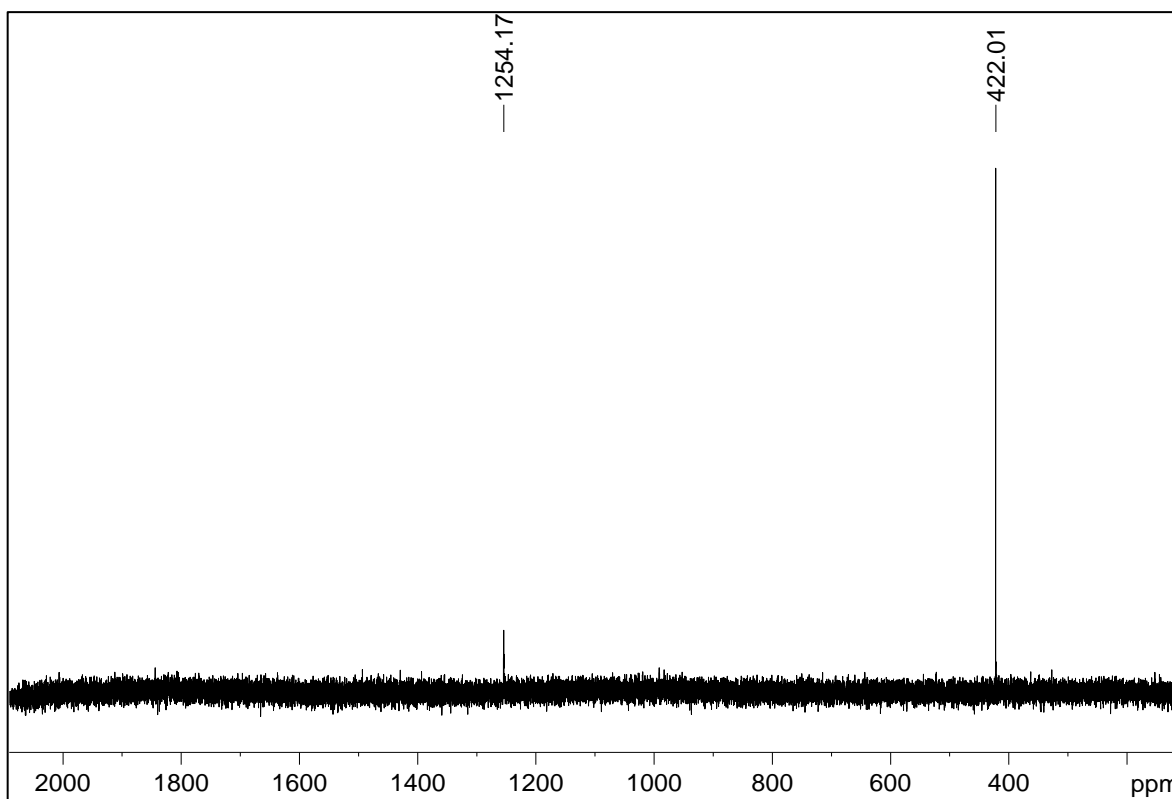


**Figura 45.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta = 422$  ppm)) do composto **1a** em pH 8,0/25 °C.

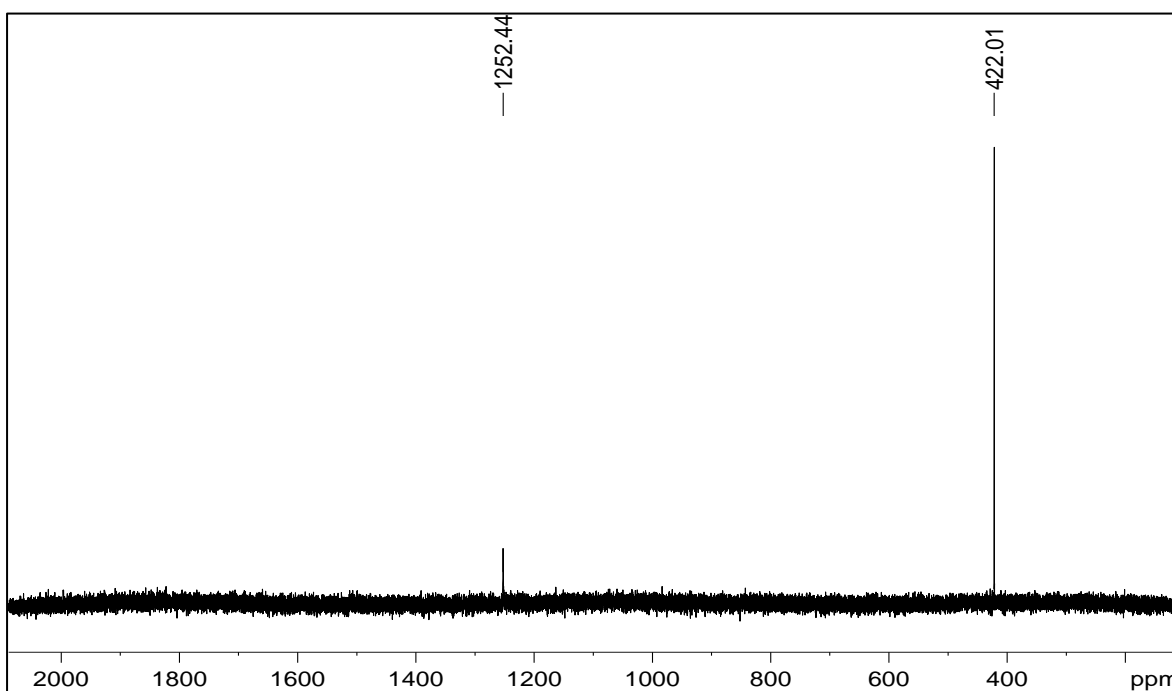


**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta = 422$  ppm)) do composto **1a** em pH 8,0/37 °C.

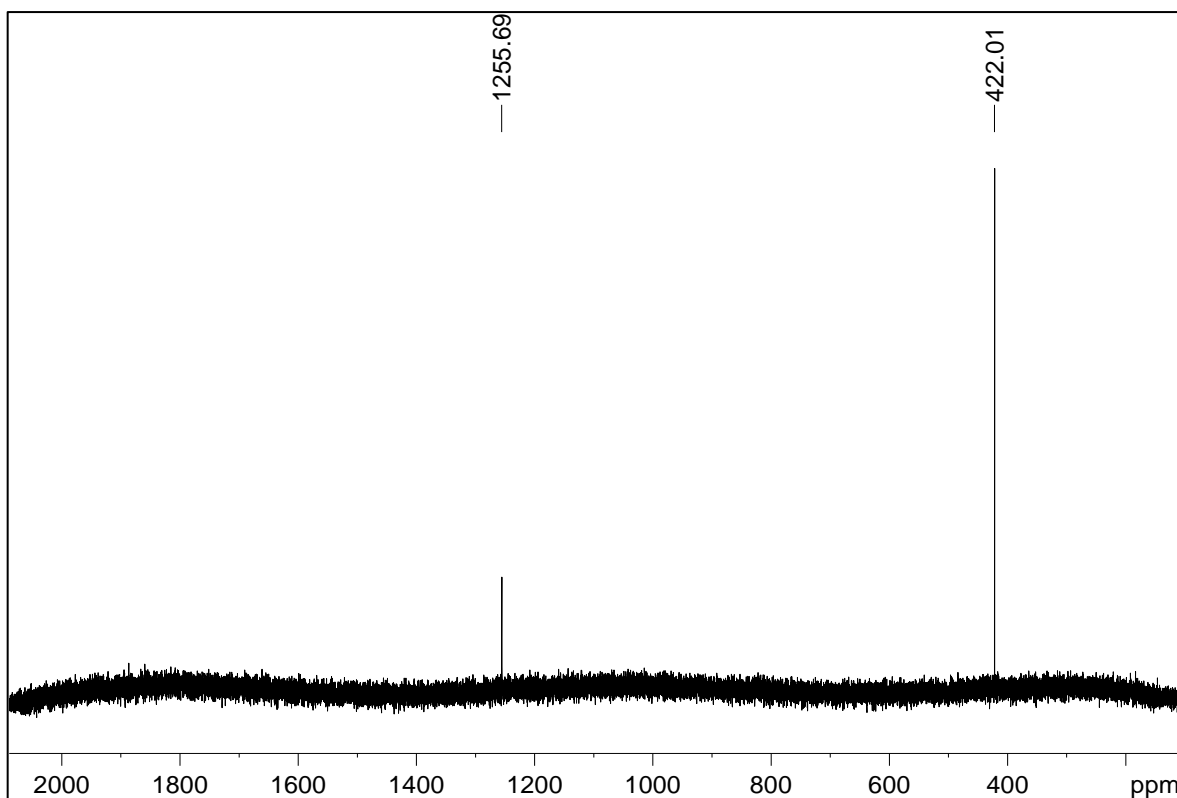
7.7 ANEXO 7 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO **1b** NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE AQUOSA, E EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE PH E ESTABILIDADE TÉRMICA VIA RMN DE  $^{125}\text{Te}$



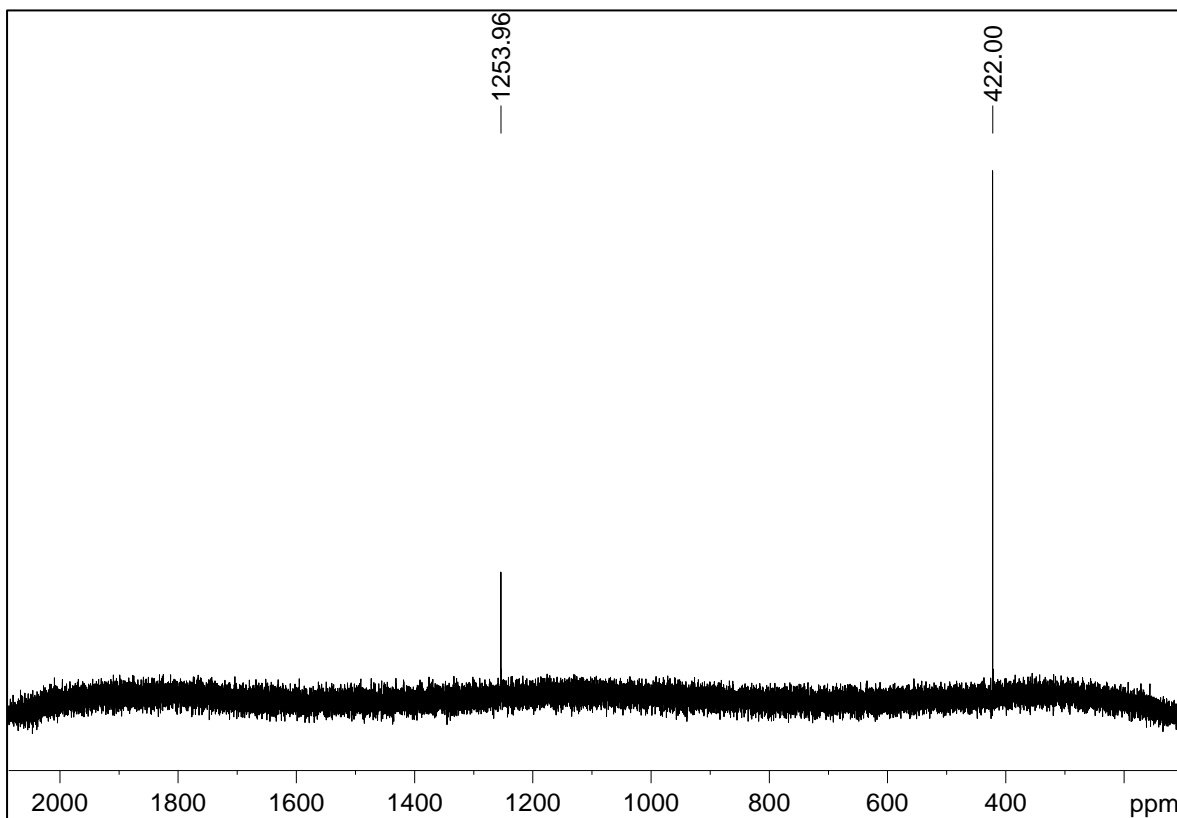
**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 2,0/25 °C.



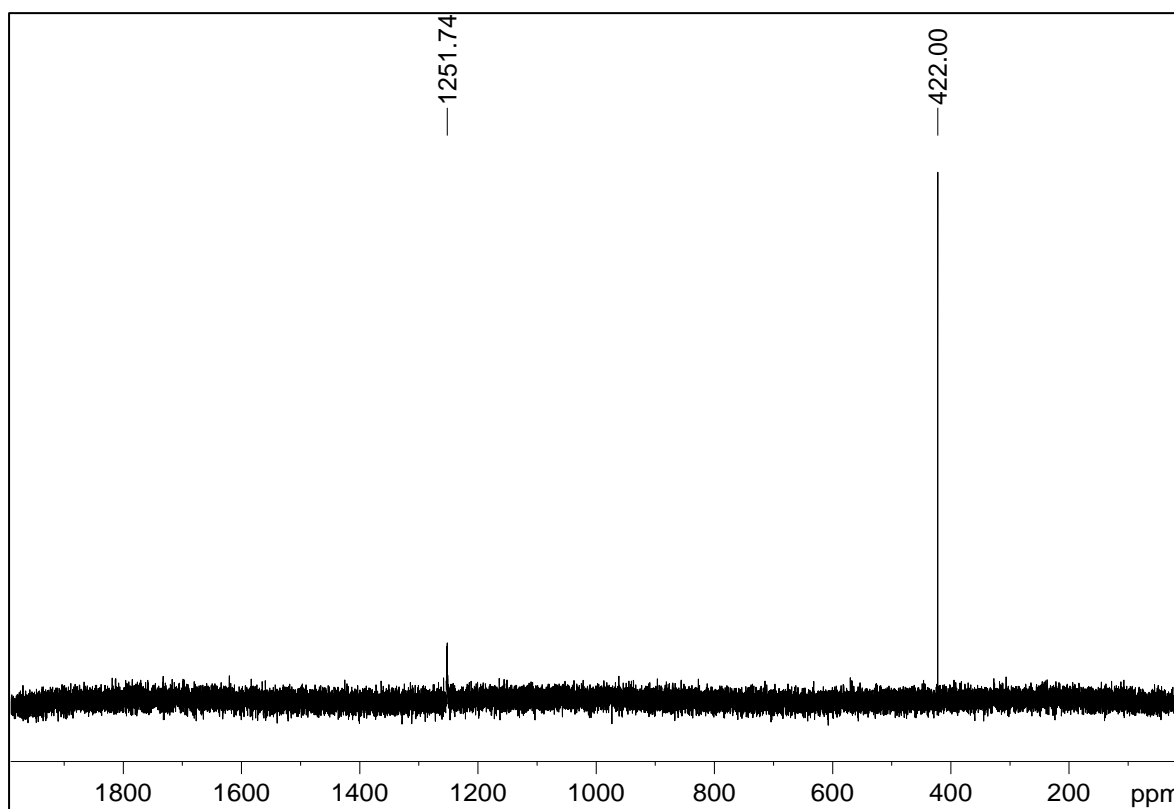
**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 2,0/37 °C.



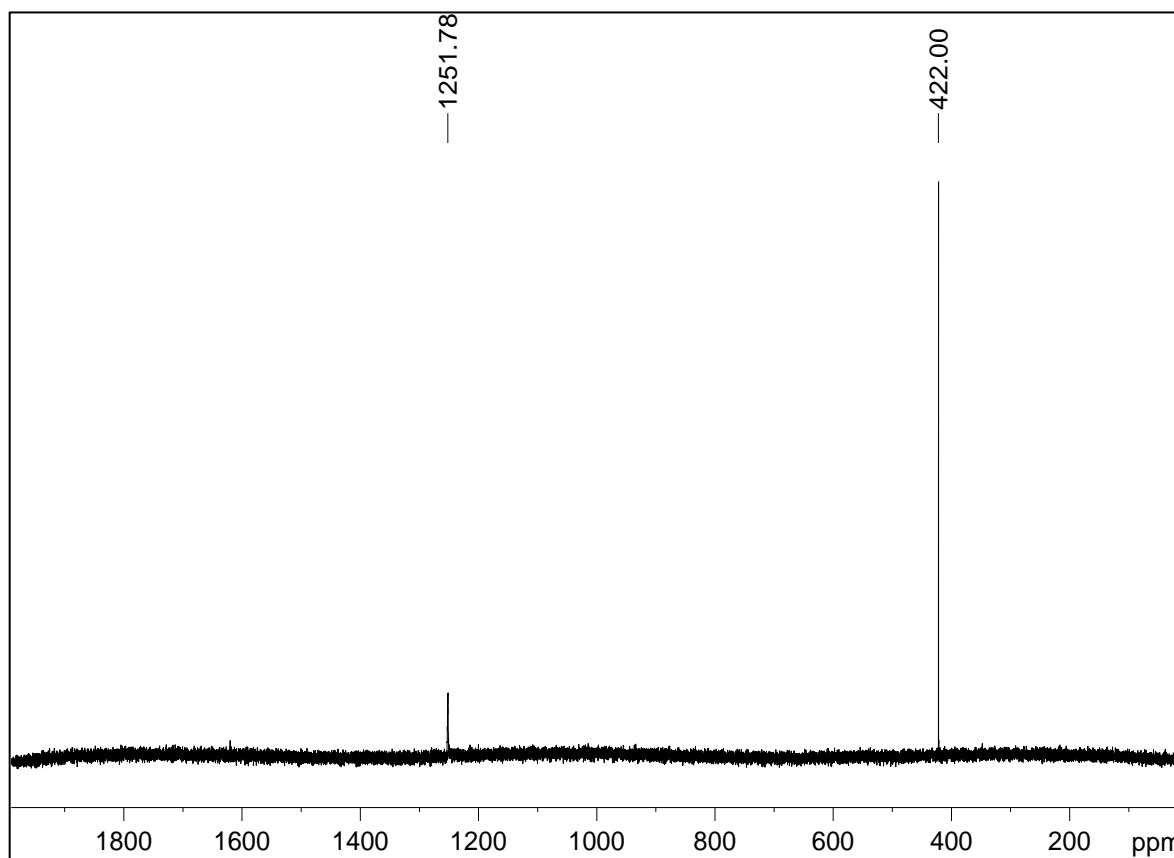
**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 6,5/25 °C.



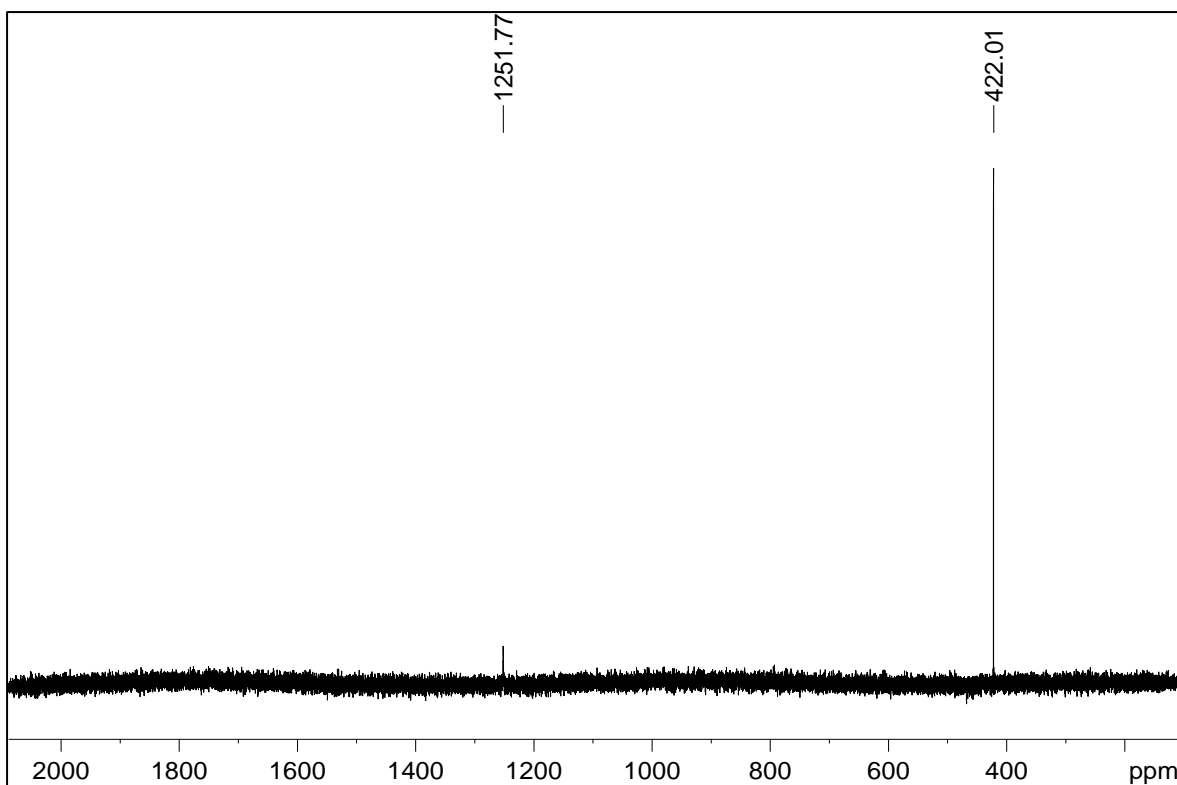
**Figura 50.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 6,5/37 °C.



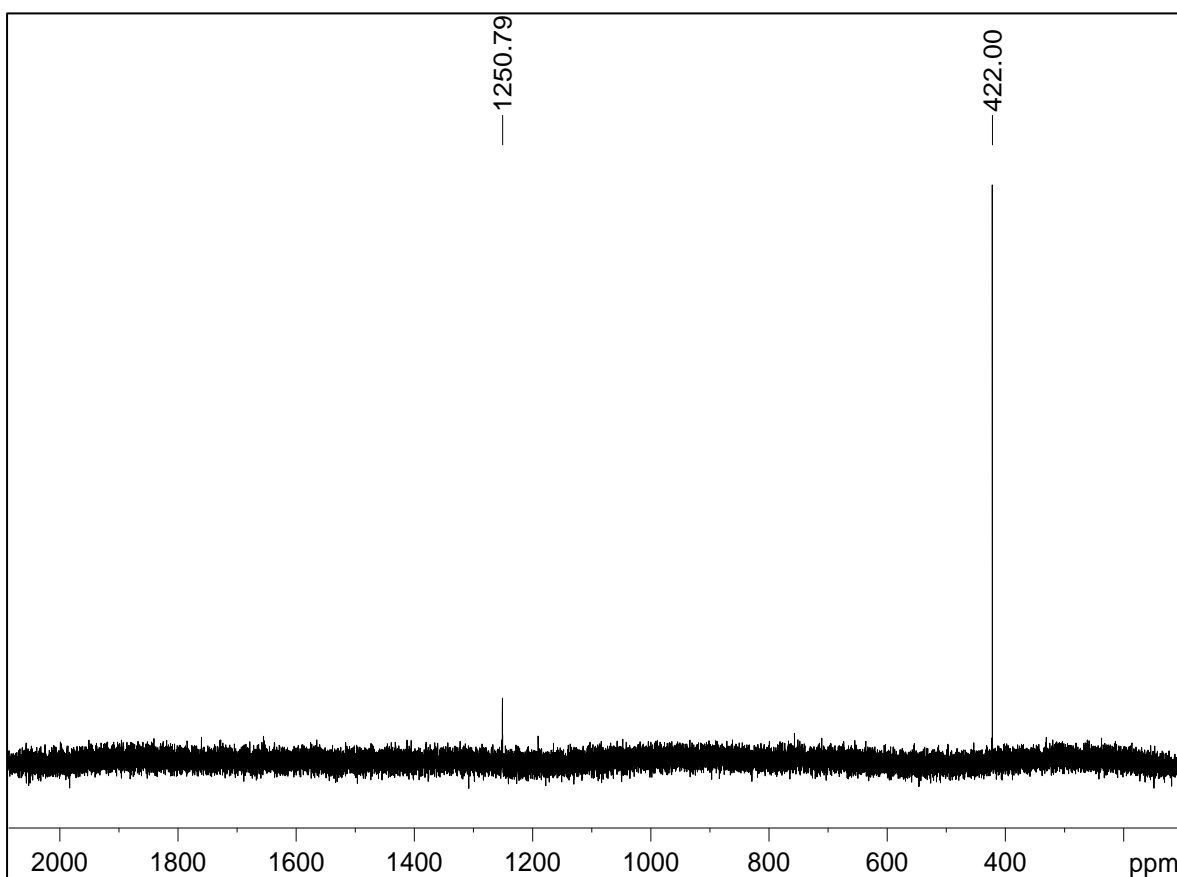
**Figura 51.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 7,5/25 °C.



**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 7,5/37 °C.

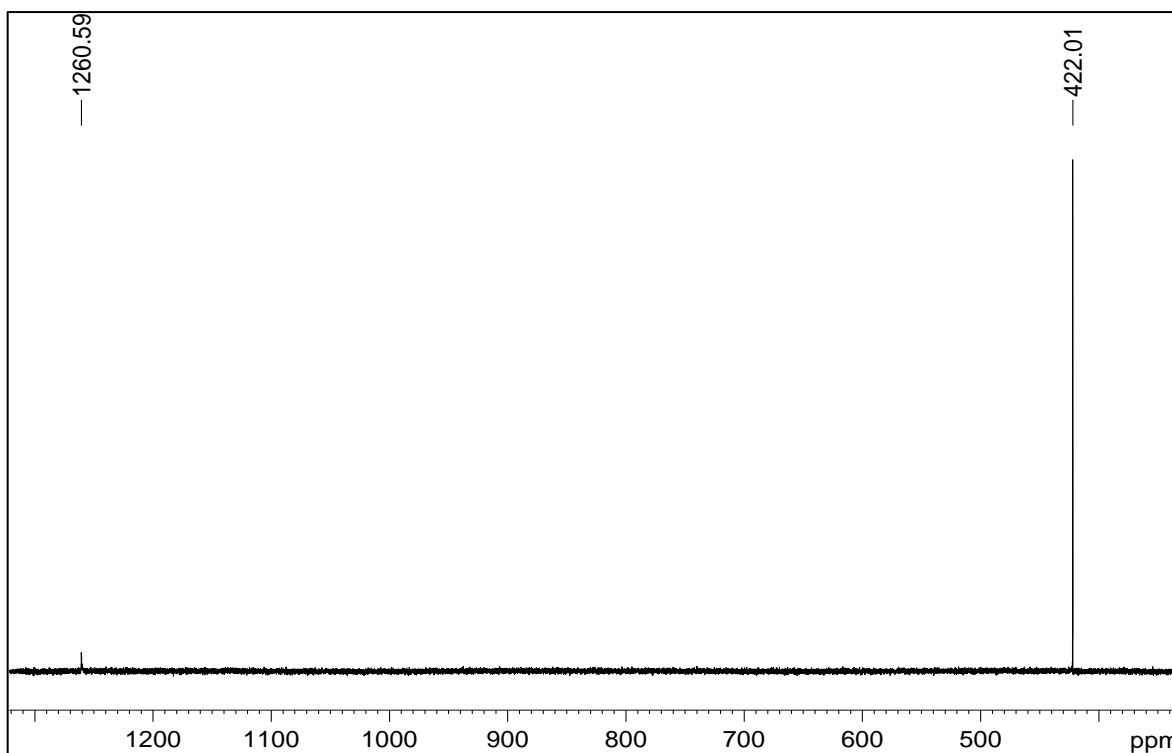


**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 8,0/25 °C.

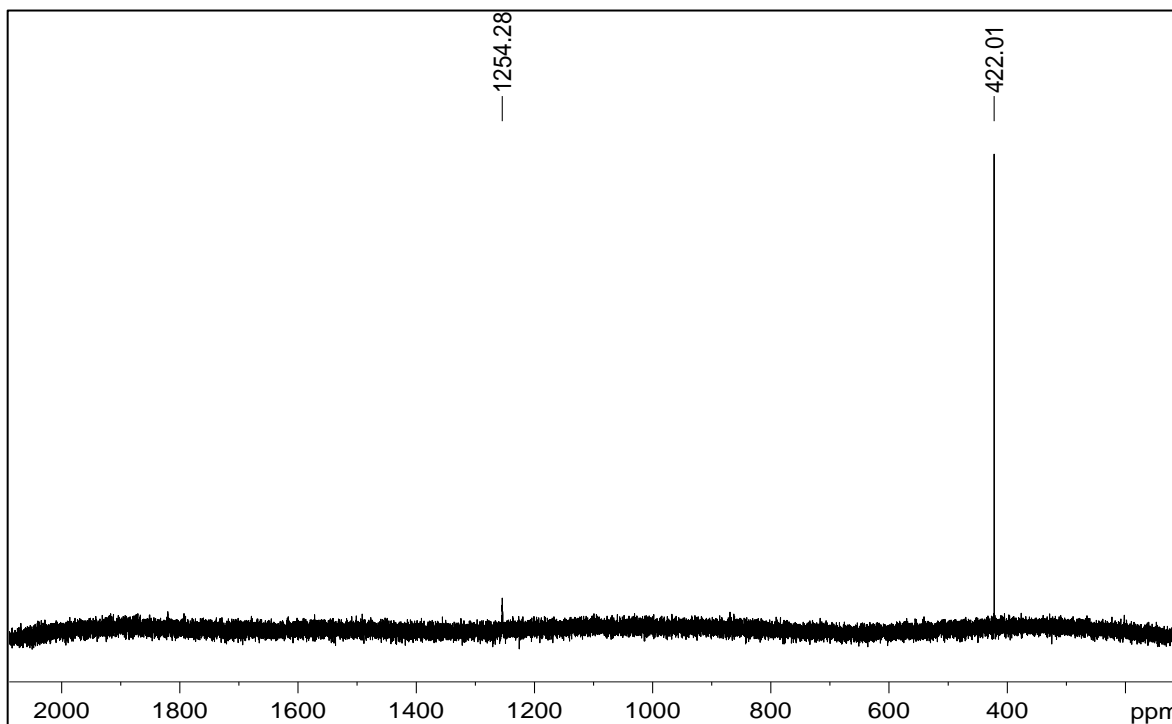


**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em pH 8,0/37 °C.

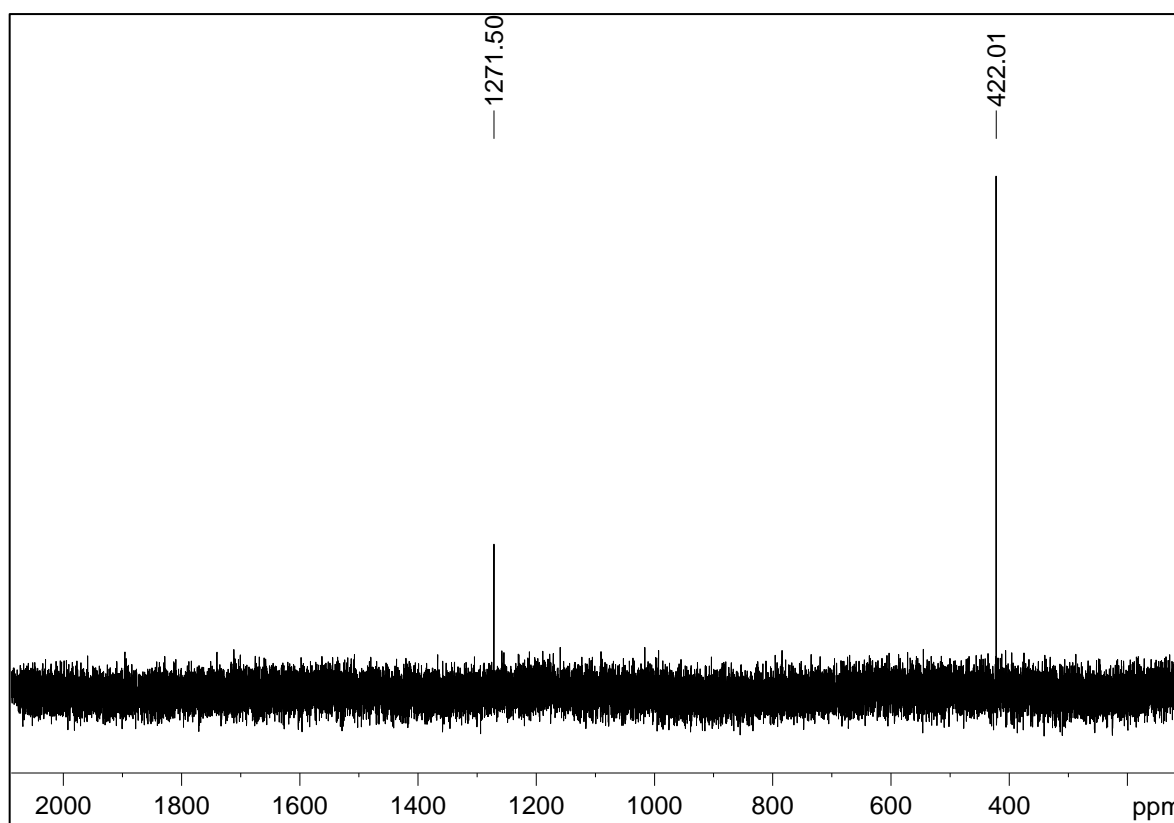
7.8 ANEXO 8 – ESPECTROS REFERENTES AOS COMPOSTOS **1A** E **1B** NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM MEIOS ORGÂNICO-AQUOSO E AQUOSO VIA RMN DE  $^{125}\text{Te}$



**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1a** em água destilada/25°C.



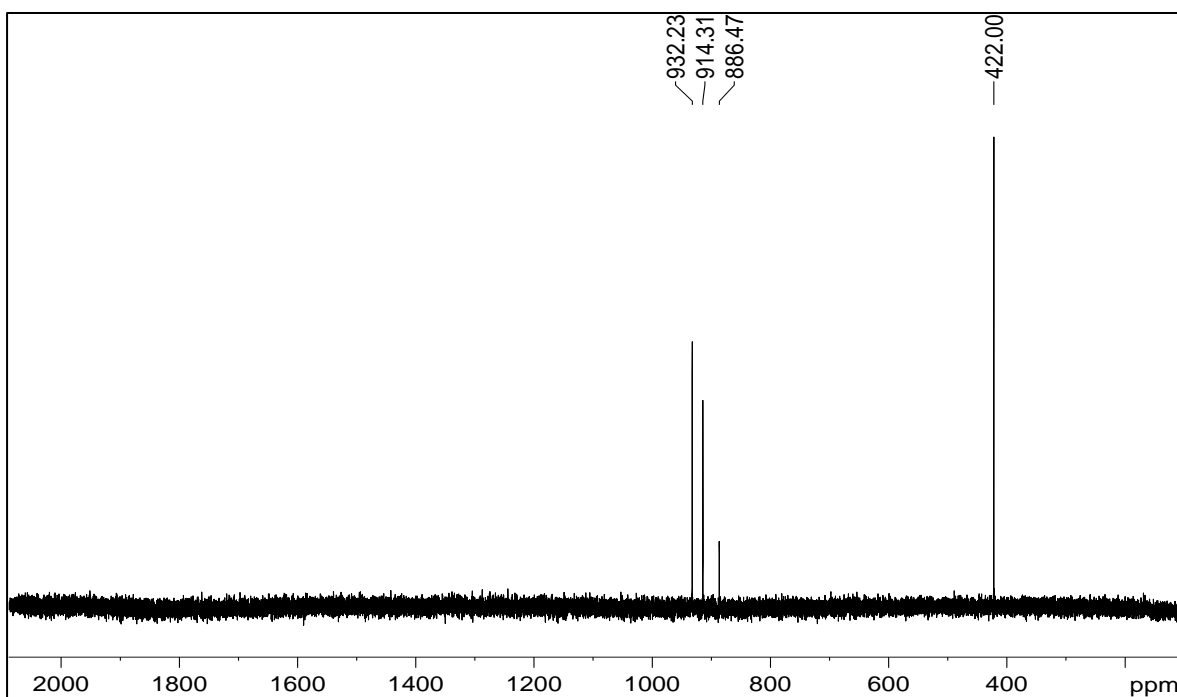
**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) do composto **1b** em  $\text{D}_2\text{O}$ /25°C.



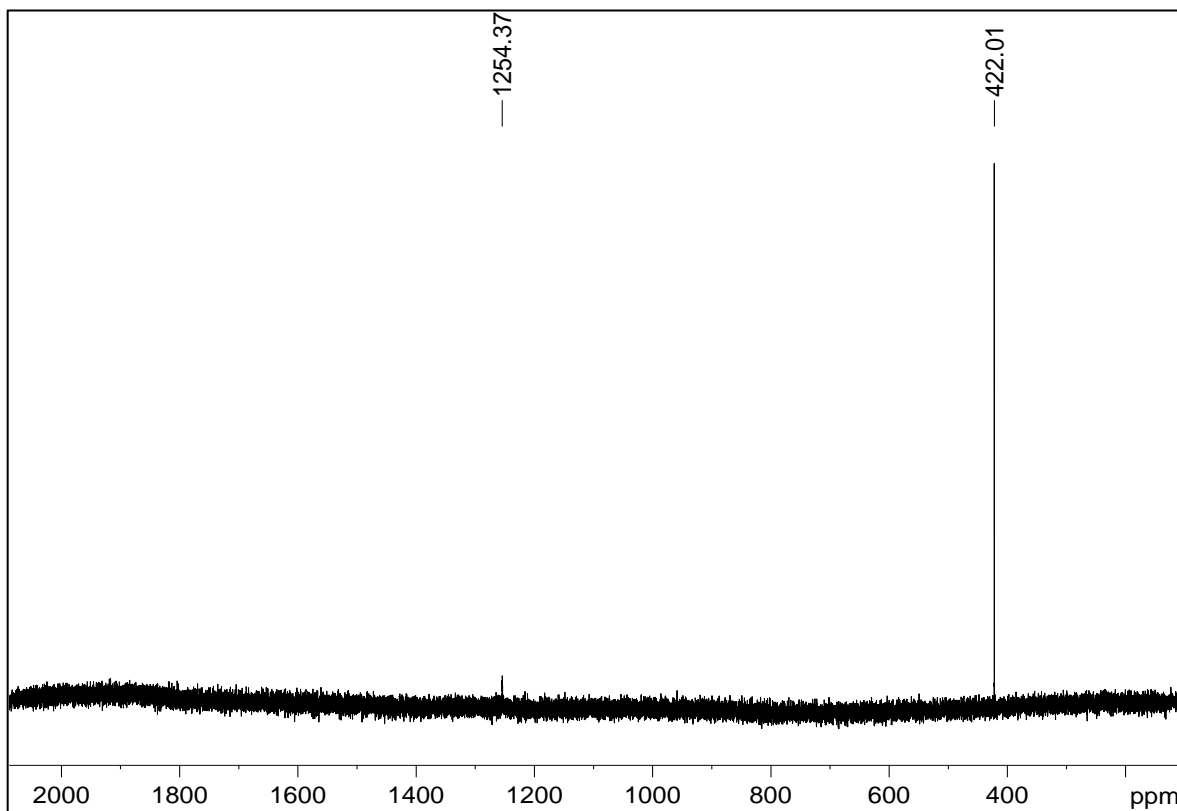
**Figura 57.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta = 422$  ppm)) do composto **1b** a 25°C.



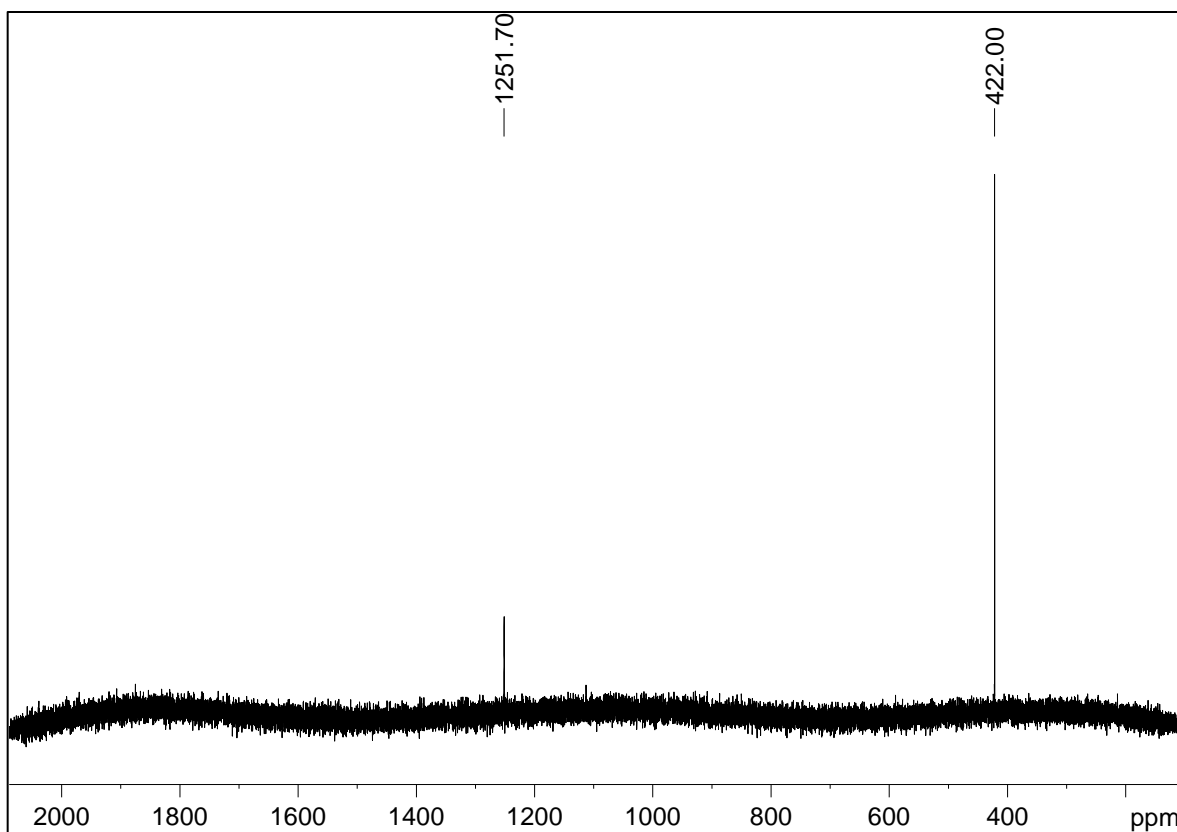
**7.9 ANEXO 9 - ESPECTROS REFERENTES A MISTURA DE **1A** + **1B** NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM MEIOS ORGÂNICO-AQUOSO E AQUOSO VIA RMN DE  $^{125}\text{Te}$**



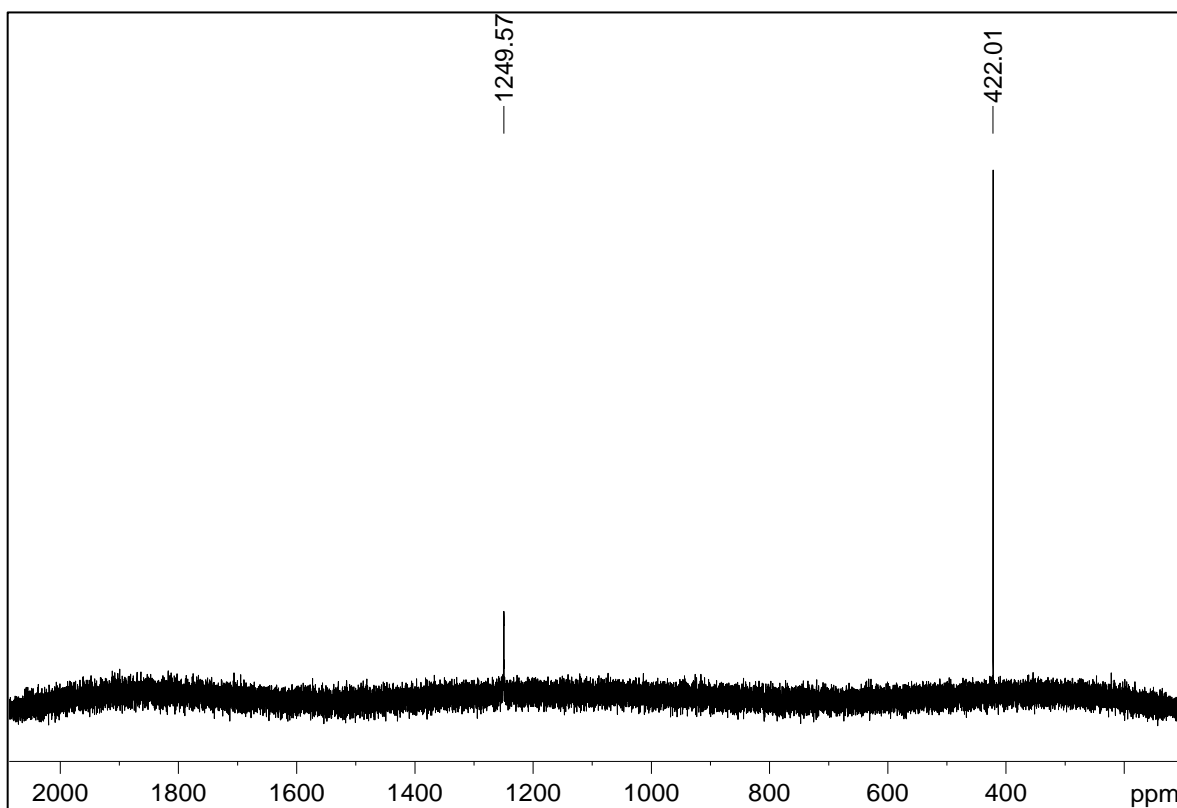
**Figura 58.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) da mistura de compostos **1a** + **1b** a 25 °C.



**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) da mistura de compostos **1a** + **1b** em  $\text{D}_2\text{O}$ /25°C.

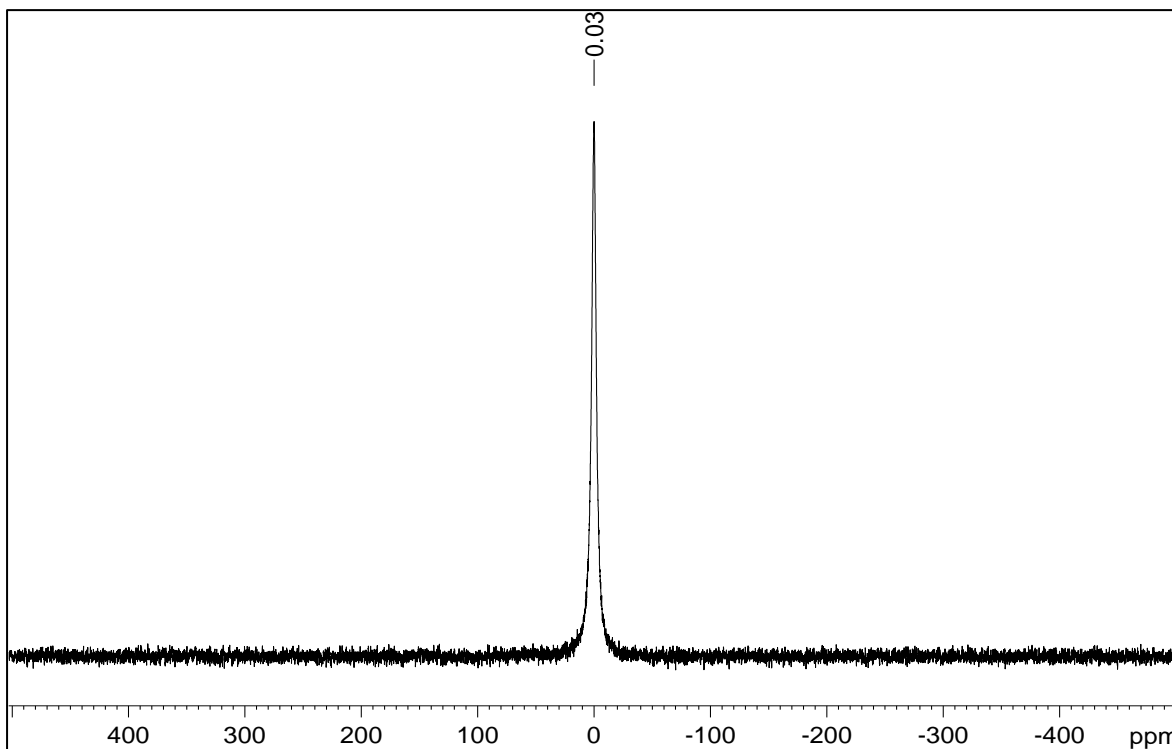


**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) da mistura de compostos **1a** + **1b** em pH 7,5/25°C.

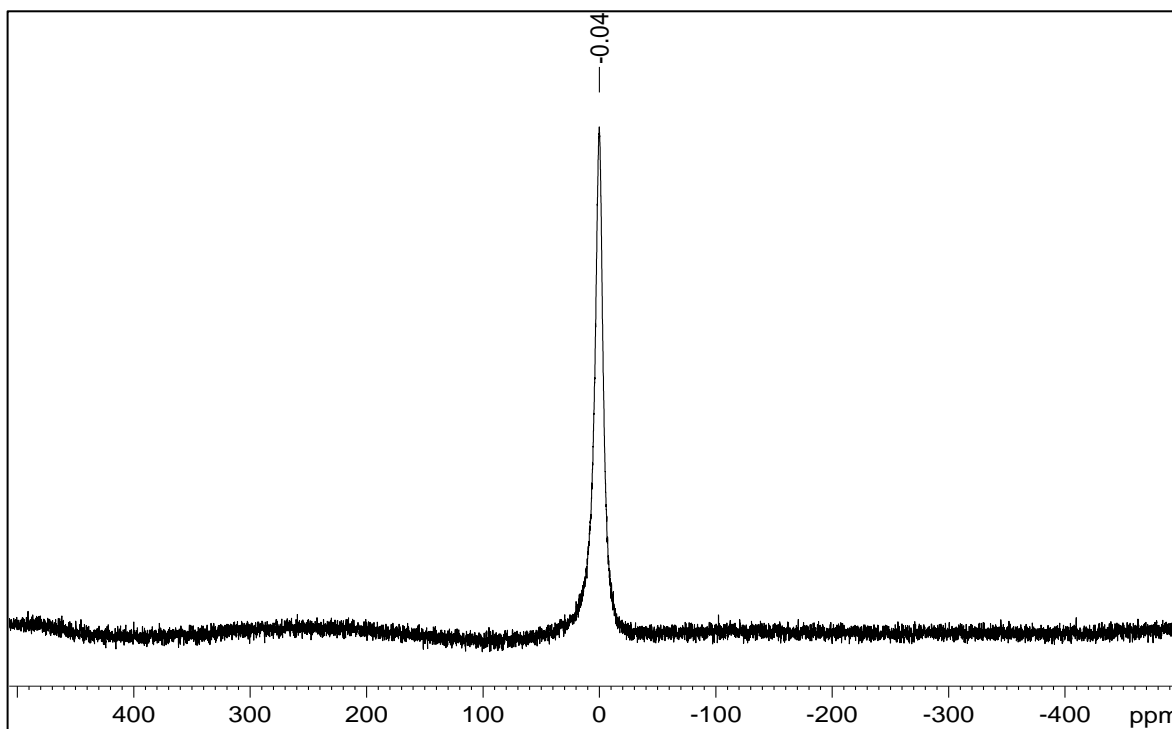


**Figura 61.** Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  (126,2 MHz, DMSO- $d_6$ , TMS, padrão externo (PhTeTePh  $\delta$  = 422 ppm)) da mistura de compostos **1a** + **1b** em pH 7,5/37°C.

7.10 ANEXO 10 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO **1b** NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM D<sub>2</sub>O VIA RMN DE <sup>81</sup>Br



**Figura 62.** Espectro de RMN de <sup>81</sup>Br (108,06 MHz) do brometo de potássio (KBr) em D<sub>2</sub>O/25 °C



**Figura 63.** Espectro de RMN de <sup>81</sup>Br (108,06 MHz) do composto **1b** em D<sub>2</sub>O/25 °C.

7.11 ANEXO 11 - ESPECTROS REFERENTES AO COMPOSTO **1b** NOS TESTES DE INVESTIGAÇÃO DA ESTABILIDADE QUÍMICA, EM D<sub>2</sub>O VIA RMN DE <sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C

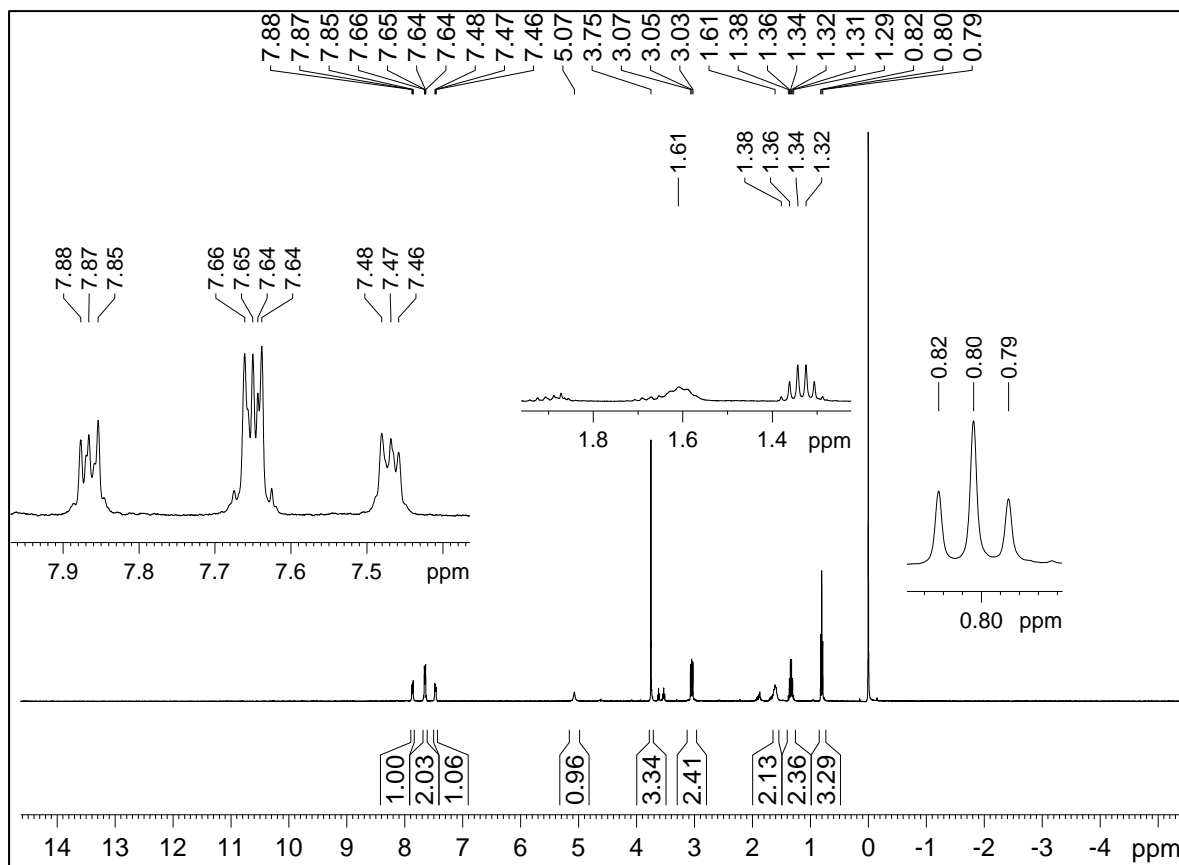


Figura 64. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O, TMS) do composto **1b** a 25°C.

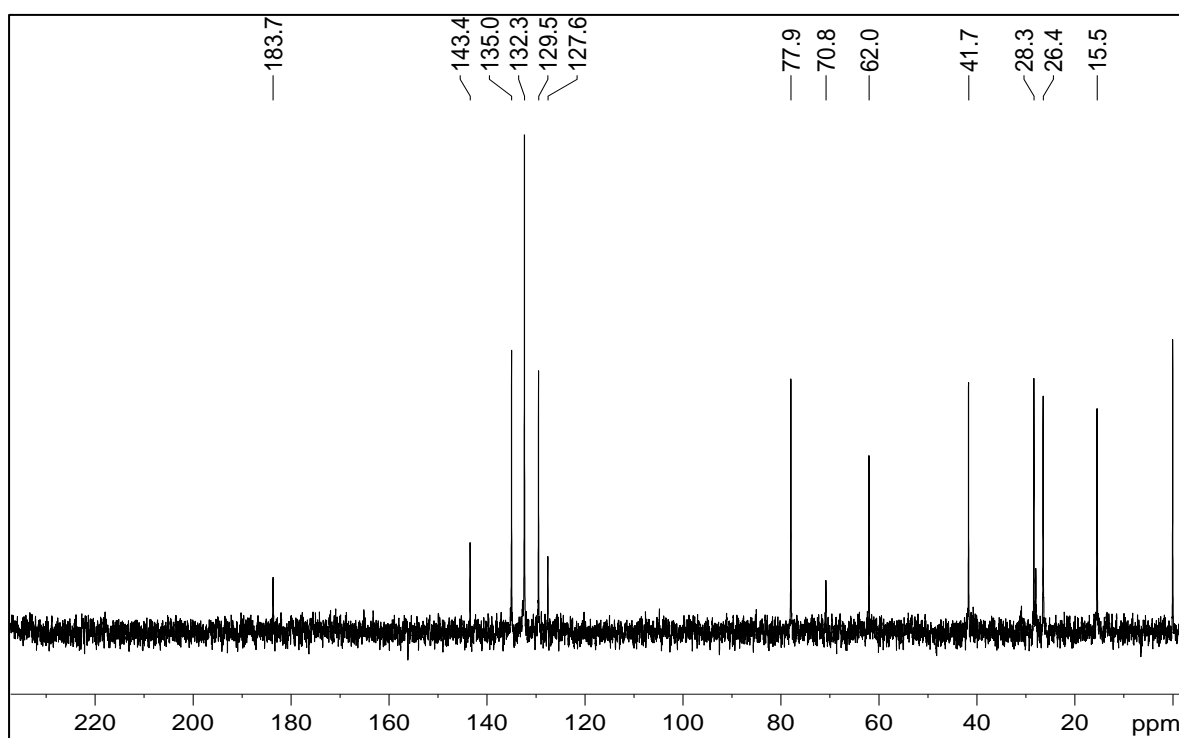


Figura 65. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, D<sub>2</sub>O, TMS) do composto **1b** a 25°C.